

**Ergebnisse bakteriologischer Blutuntersuchungen
von Patienten des Universitätsklinikums Jena
in den Zeiträumen 1996 – 2000 und 2006 - 2010**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae dentariae

(Dr. med. dent.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich – Schiller - Universität Jena**

von

Thomas Jürgen Florian Hagel
geboren am 07.10.1977 in Nürnberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wolfgang Pfister, Jena
2. Prof. Dr. Mathias Pletz, Jena
3. Prof. Dr. Reinhard Fünfstück, Weimar

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.10.2015

Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

Allg-, Visz-, und Gefäßchirurgie - Allgemeine, Viszeral und Gefäßchirurgie

ARS - Antibiotika - Resistenz - Surveillance

BK - Blutkulturen

DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie

DGHM - Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

DGI - Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

EARS - Net - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

E. coli - Escherichia coli

E. faecalis - Enterococcus faecalis

E. faecium - Enterococcus faecium

Enterobacter sp. - Enterobacter species

Enterococcus sp. - Enterococcus species

ESBL - Extended Spectrum Beta Lactamases

FSU - Jena - Friedrich Schiller Universität Jena

geg. - gegen

GENARS - German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance

Klebsiella sp. - Klebsiella species

KNS - koagulasenegative Staphylokokken

koagulaseneg. Staph. - koagulasenegative Staphylokokken

MKG - Chirurgie - Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

MRE – Multi - resistente Erreger

MRSA - Methicillin resistant Staphylococcus aureus

MRSE - Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis

PEG - Paul Ehrlich Gesellschaft

P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas sp. - Pseudomonas species

RKI - Robert Koch Institut

S. aureus - Staphylococcus aureus

S. epidermidis - Staphylococcus epidermidis

sp. - species

Tab. - Tabelle

Tri./Sulf. - Trimethoprim / Sulfonamid

UKJ - Universitätsklinikum Jena

VRE - Vancomycin resistente Enterokokken

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	5
3	Zielsetzung der Arbeit	13
4	Material und Methoden	14
4.1	Datenanalyse	14
4.2	Blutkulturen	15
5	Ergebnisse	17
5.1	Gesamtzahl der Blutkulturen pro Jahr	17
5.2	Einsender	18
5.3	Gesamtzahl der Patienten pro Jahr	22
5.4	Epidemiologische Daten	23
5.4.1	Alter der Patienten gesamt	23
5.4.2	Geschlechtsverteilung der Patienten	25
5.5	Gesamtübersicht grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen an den positiven Blutkulturen	28
5.6	Vergleich der Häufigkeit grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen in den positiven Blutkulturen der beiden untersuchten Zeiträume	29
5.7	Prozentualer Anteil verschiedener Keimarten in den Untersuchungszeiträumen	31
5.8	Gesamtübersicht der Antibiotika-, und Antimykotikaresistenzen ausgewählter Keimarten	32
5.8.1	Staphylococcus aureus	32
5.8.2	Staphylococcus epidermidis und koagulasenegative Staphylokokken	34
5.8.3	Enterococcus faecalis	38
5.8.4	Enterococcus faecium	40
5.8.5	Escherichia coli	42
5.8.6	Klebsiella species	44
5.8.7	Enterobacter species	46
5.8.8	Proteus – Providentia – Gruppe	48
5.8.9	Pseudomonas aeruginosa	50
5.8.10	Acinetobacter baumannii	52

5.8.11	Candida albicans	54
5.9	Resistenzvergleich bei ausgewählten Keimarten in beiden Untersuchungszeiträumen	55
5.9.1	S. aureus und Oxacillin	55
5.9.2	S. epidermidis / Koagulasenegative Staphylokokken und Oxacillin	56
5.9.3	E. faecalis und Vancomycin	58
5.9.4	E. faecium und Vancomycin	59
5.9.5	E. coli und Ceftazidim	60
5.9.6	Klebsiella sp. und Ceftazidim	61
5.9.7	P. aeruginosa und Meropenem	62
6	Diskussion	63
7	Schlussfolgerungen	74
8	Literaturverzeichnis	75
9	Danksagung	79
10	Lebenslauf	80
11	Ehrenwörtliche Erklärung	81

1 Zusammenfassung

Die Durchführung bakteriologischer Blutuntersuchungen ist ein grundlegendes Verfahren zur Diagnostik von bakteriell verursachten systemischen Infektionen und Krankheiten. Die schnelle Identifikation des Erregers ist für die daraus folgende erfolgreiche Behandlung des Patienten unverzichtbar. Nahezu gleichbedeutend sind die daraus gewonnenen Informationen über die Wirksamkeit der zu verwendenden Antibiotika und die jeweilige Resistenz des vorliegenden Keims. In der folgenden Arbeit sollen alle relevanten Daten, bezüglich des Patientenguts, der Einsender der Blutkulturen, sowie der Ergebnisse hinsichtlich der Identifizierung der Mikroorganismen, ihrer Häufigkeit und ihrer Antibiotikaresistenz, analysiert werden. Die Ergebnisse wurden mit denen anderer deutschland-, und europaweiter Blutkultur – Surveillance - Studien verglichen. Dazu wurden 2.059.520 Datensätze vom Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena (UKJ) zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Diese wurde für zwei Zeiträume, 1996 – 2000 und 2006 – 2010, vorgenommen. Nach Auswahl der relevanten Parameter und Filterung der sterilen Blutkulturen (BK), sowie nicht korrekt angelegter Daten, blieben 427.395 positiv getestete und somit analysierbare Datensätze zur Bearbeitung. Die Gesamtzahl der BK nahm von 1996 bis 2008 auf annähernd das Doppelte zu, von 31.896 auf 60.265, sank jedoch bis 2010 wieder auf 47.993. Die Einsender der BK waren ausnahmslos Stationen des UKJ. Dabei stammten die häufigsten positiv getesteten BK aus der Inneren Medizin II (Hämatologie, Internistische Onkologie und Palliativmedizin - 123.603). Die Patienten dort sind aufgrund ihrer Immunsuppression zweifellos am häufigsten von septischen Ereignissen betroffen. An zweiter Stelle folgte die Intensivtherapie mit 46.647 BK. Auch hier sind die Patienten aufgrund ihres geschwächten Allgemeinzustandes durch schwere Grunderkrankungen und Immunsuppression sehr infektionsgefährdet.

Insgesamt stieg die Zahl der Patienten von 1.148 im Jahre 1996 auf 3.421 im Jahr 2010 stetig an. Auch das Statistische Bundesamt verzeichnete steigende Patientenzahlen von 1994 – 2012 für Deutschland (Bundesamt 1994 - 2012). Auffällig war, dass offenbar septische Ereignisse bei Männern häufiger vorkommen als bei Frauen, denn es wurden in all den Jahren mehr BK von Männern als von Frauen zur Diagnostik eingeschickt. Ausnahmen waren BK aus der Augenheilkunde und Geriatrie. Eindeutig gab es einen größeren Anteil von BK bei Männern in der

Herzchirurgie (84,2 %), wobei aber in der Literatur auch ein Anstieg der BK bei Frauen mit Herzerkrankungen aufgrund höherer psychischer Belastung und Genussmittelmisbrauch in den letzten Jahren, zu verzeichnen ist. Das ließ sich allerdings in der vorliegenden Untersuchung für den Raum Jena nicht feststellen. Der Vergleich der Häufigkeit grampositiver und gramnegativer Bakterien, sowie von Pilzen ergab einen Anstieg der gramnegativen Keime in dem Zeitraum 2006 – 2010 um 4,7 % gegenüber dem ersten Untersuchungszeitraum 1996 – 2000. Dieses Ergebnis deckt sich mit Daten aus der Literatur, die ebenfalls über eine Zunahme gramnegativer Bakterien in den letzten Jahrzehnten berichten. Der Anteil der grampositiven Bakterien sank um 5,1 %, der von Pilzen erfuhr im zweiten Untersuchungszeitraum eine Zunahme um 0,2 %. Die deutlichste Zunahme des Anteils einzelner Keimarten wurde für *E. coli* ermittelt, die Häufigkeit dieser Spezies stieg im Untersuchungszeitraum um 4,6 % an. Dem gegenüber war für *S. epidermidis* die deutlichste Abnahme in der Häufigkeit zu verzeichnen. Sie betrug 7,9 %.

Für den gesamten Untersuchungszeitraum 1996 – 2010 ergaben sich folgende Resistenzraten für einzelne Spezies, bzw. Keimgruppen.

Grampositive:

S. aureus: Penicillin 73,2%, Levofloxacin 25,3%, Oxacillin 12,8%,

Vancomycin 0%, Gentamicin High Level 0,3%, Rifampicin 0,3%, Linezolid 0,4%

S. epidermidis: Penicillin 86,8%, Cefazolin 69,2%, Oxacillin 62,4%,

Vancomycin 0,3%, Linezolid 0,2%, Synercid 0,7%

Koagulase negative Staphylokokken (KNS - außer *S. epidermidis*): Penicillin 82,1%,

Oxacillin 59,2%, Vancomycin 0,1%, Linezolid 0,3%, Synercid 0,9%

E. faecalis: Trimethoprim / Sulfonamid 70,4%, Moxifloxacin 61,9%,

Vancomycin 0%, Linezolid 1,5%

E. faecium: Moxifloxacin 94,4%, Imipenem 90,6%, Tri./Sulf. 88,8%,

Linezolid 1,6%, Synercid 2,5%, Vancomycin 12,8%

Gramnegative:

E. coli: Amoxicillin 55,7%, Tri./Sulf. 39,5%, Meropenem 0%, Imipenem 0,3%

Klebsiella sp.: Amoxicillin 99,6%, Cefuroxim 24,9%,
Meropenem 0,4%, Imipenem 1,2%

Enterobacter sp.: Amoxicillin 98,9%, Cefuroxim 72,4%,
Meropenem 0,5%, Tobramycin 1,1%

Proteus - Providencia - Gruppe: Amoxicillin 52,5%, Tri./Sulf. 29,3%,
Meropenem 0%, Ceftazidim 3%, Piperacillin / Tazobactam 3%

P. aeruginosa: Amoxicillin 100%, Cefuroxim 100%, Tri./Sulf. 92,2%,
Ceftriaxon 89,2%, Meropenem 12,3%, Tobramycin 13,2%

Acinetobacter baumannii: Amoxicillin 88,5%, Cefuroxim 71,7%,
Piperacillin/Tazobactam 0%, Meropenem 1,9%, Tobramycin 1,9%

Pilze:

Candida albicans: Fluconazol 4,8%, Amphotericin B 0,5%

Vergleich der Häufigkeit wichtiger Resistenzraten ausgewählter Spezies, bzw. Keimgruppen und Antibiotika zwischen den Untersuchungszeiträumen 1996 – 2000 und 2006 – 2010

S. aureus gegen Oxacillin: Anstieg von 4,5% auf 17,1%

S. epidermidis gegen Oxacillin: Anstieg von 46,1% auf 75,4%

KNS gegen Oxacillin: Anstieg von 46,1% auf 75,2%

E. faecium gegen Vancomycin: Anstieg von 0% auf 15,6%

E. faecalis gegen Vancomycin: 0%

E. coli gegen Ceftazidim: Anstieg von 0% auf 13,7%

Klebsiella sp. gegen Ceftazidim: Anstieg von 3,7% auf 15,7%

P. aeruginosa gegen Meropenem: Abnahme von 27,7% auf 5,8%

Aus der durchgeführten Studie lässt sich ableiten, dass nur noch wenige Reserveantibiotika für die Therapie von Infektionen, durch die ausgewählten grampositiven Erreger, zur Verfügung stehen. Hierzu zählen Vancomycin, Linezolid und Synercid. Bei den gramnegativen Erregern weist das Carbapenem - Antibiotikum Meropenem immer noch die günstigsten Resistenzraten auf. Allerdings zeigt *P. aeruginosa* eine Resistenzrate für den Zeitraum 2000 - 2010 von 12,3 %. Die Resistenzdatenbank der Paul – Ehrlich – Gesellschaft (PEG) gibt in der Studie 1998 und bei der Abfrage der interaktiven Datenbank im Jahr 2010, Teilprojekt H, einen Anstieg dieser Resistenz von 2,0 auf 9,3 % an (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Der Vergleich der beiden untersuchten Zeiträume, in der vorliegenden Untersuchung, ergab allerdings eine Abnahme der Meropenemresistenz bei *P. aeruginosa* von 27,7 auf 5,8 %. Die Anstiege der prozentualen Anteile von Methicillin – resistenten – *S. aureus* – Stämmen (MRSA) und Vancomycin – resistenten – *E. faecium* (VRE), in dem Zeitraum 2006 – 2010, muss als dramatisch bezeichnet werden. Prinzipiell steht dieses Ergebnis im Einklang mit den publizierten Daten der PEG und des European – Antimicrobial – Resistance – Surveillance (EARS - Net).

2 Einleitung

BK sind sehr gut geeignete Untersuchungen um systemische Infektionen zu erfassen. Analysen von Blutkulturen sind wichtig um Änderungen des Keimspektrums und der Antibiotikaresistenzen frühzeitig zu erfassen. Eine Kenntnis der lokalen Erreger und Resistenzsituation ist für die Initialtherapie der Sepsis, die ja noch ohne das Vorliegen mikrobiologischer Untersuchungsergebnisse begonnen werden muss äußerst wichtig. Diesem Ziel dient die durchgeführte Analyse.

Obwohl die Einwohnerzahlen laut Thüringer Landesamt für Statistik stetig sinken, steigt die Anzahl der untersuchten Patienten von Jahr zu Jahr. Dies lässt vermuten, dass die Anzahl der erkrankten Patienten und die Zahl der Infektionen ansteigt (Statistik 2013). Auch das Alter der Patienten steigt immer weiter an. Deutschland erlebt einen „Demografischen Wandel“. Die aus den 60er Jahren bekannte „Bevölkerungs – Pyramide“ verformt sich mehr und mehr zu einem Pilz“. Die Menschen werden immer älter, aufgrund besserer Bildung, bewussterem Lebenswandel, Hygiene und Ernährung. Auch die Fortschritte in der Medizin, die immer moderneren Einrichtungen, was Diagnostik, Technik und know how betrifft, sowie wirkungsvollere Medikamente und effektivere Behandlungsmethoden tragen zum steigenden Patientenalter bei (Lehr 2013).

Im menschlichen Organismus kommen mehr Bakterien vor als Körperzellen, inklusive Gehirnzellen. Die meisten sind Anaerobier der Darmflora. Diese sogenannten Kommensalen sind normalerweise nicht pathogen. Auch Pilze gehören zu dieser natürlichen Besiedelung. Ist die Immunabwehr jedoch geschwächt oder in irgendeiner Art und Weise beeinträchtigt, kann sich die Waagschale zwischen Organismus und Keimbelastung zu Gunsten der Keime neigen und leichte bis schwerwiegende Infektionen und Erkrankungen auslösen, die zum Tode führen können. Der Körper besitzt zahlreiche Abwehrmechanismen, wie mechanische Schutzvorrichtungen: Haut, Flimmerepithel der Schleimhäute, die etwaigen Eindringlinge, wie Bakterien und Viren wieder aus dem Organismus heraustransportieren können. Zudem besitzt der Körper auch folgende biochemische Schutzmechanismen: einerseits mit der unspezifische Immunabwehr (Regulation des pH - Werts, Feuchtigkeitsregelung, Freisetzung von Lysozym) und andererseits mit

der spezifische Immunabwehr: Antikörper, Antigene und Immunglobuline, vorwiegend aus lymphatischem Gewebe und Knochenmark (Cypionka 2010, Hahn et al. 2008).

Die im Durchschnitt steigende Patientenzahl, das zunehmende Patientenalter und die daraus folgenden häufigeren Blutuntersuchungen machen deutlich, wie wichtig die Auswertung dieser Daten ist um z.B. schnell auf resistente Erreger reagieren zu können. Folgende Surveillance Systeme befassen sich derzeit mit einer Überwachung und Registrierung der resistenten Bakterienstämme:

GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance), die von den wissenschaftlichen Gesellschaften wie der DGHM (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie), der PEG (Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie) und der DGI (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie) 1999 gegründet wurde. Das Robert Koch Institut (RKI) richtete im Jahre 2007 die ARS (Antibiotika – Resistenz - Surveillance) ein. Die auf Resistenzen positiv getesteten Blutkulturen aus mikrobiologischen Instituten werden dort erfasst und an das RKI weitergeleitet. Die Resistenzergebnisse werden standardmäßig als S = sensibel, I = intermediär und R = resistent bezeichnet. 2008 wurde DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie) vom Bundesministerium für Gesundheit, für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung ins Leben gerufen. Ziel ist es den Antibiotika verschreibenden Arzt zu informieren, ob die Resistenzen des Wirkstoffes lokal begrenzt oder überregional vermehrt vorliegen (Noll et al. 2012). Durch den weltweiten Einsatz von Antibiotika kam es zu zahlreichen Resistenzentwicklungen seitens der Bakterien. Die Antibiotikatherapie begann mit der Entdeckung von Penicillin durch Sir Alexander Fleming im Jahre 1928 und seiner Einführung als Chemotherapeutikum im Jahre 1941 durch Sir Howard W. Florey und Ernst B. Chain (Wennergren und Lagercrantz 2007). Darauf wurden die großen Antibiotikaklassen entdeckt und die daraus gewonnenen Präparate wurden vielfach angewandt. Die meisten Erreger der sogenannten Krankenhausinfektionen gehören zur natürlichen Flora des Menschen. Sie kommen vorwiegend im Magen -, Darm -, sowie Urogenital - Trakt und im Mund vor (z.B. Streptokokken, Enterobakterien, Enterokokken, E. coli, E. faecium, E. faecalis). Auch in unserer mikrobiellen Umwelt leben Bakterien, die normalerweise nicht pathogen sind (z.B. Acinetobacter baumannii, Pseudomonas sp.).

Die Mediziner glaubten Ende der 70er Jahre die Infektionskrankheiten erfolgreich eliminiert zu haben, jedoch wuchs die Zahl der resistenten Keime bereits seit Einführung der ersten Antibiotika und es erlangten Erreger Pathogenität, die von Natur aus nicht pathogen und eher unempfindlich gegen Antibiotika waren. Nosokomiale Infektionen nahmen zu, vor allem bei immunsupprimierten Patienten (Witte 2007). Jedes Antibiotikum verliert nach einer gewissen Zeit seine Wirkung. Die Bakterien geben mit Hilfe von Punktmutation ihr verändertes Erbgut durch sexuelle Fortpflanzung in Form von Transduktion, Konjugation, Transformation und Transposition weiter. Die irrsinnig große Anzahl der Mikroorganismen erlaubt es die seltener vorkommenden Mutationen unter Selektionsdruck rasch untereinander zu verbreiten. Der laterale Gentransfer über die eigentliche Spezies hinaus ist die Geheimwaffe von multiresistenten Erregern. Es werden Genomsequenzen von anderen Bakterien nachgewiesen. „Es bilden sich ganze Genpakete, sogenannte Genominseln“. Es wird ein Genpool für andere Keime, die die speziellen Resistenzen noch nicht entwickelt haben zu Verfügung gestellt und können ohne jeglichen sexuellen Austausch eine Genrekombination vornehmen. Diese Tatsache ermöglicht es den Mikroorganismen sich rasend schnell anzupassen. Sie durchlaufen die Evolution, für die höhere Organismen Millionen Jahre brauchen, quasi im Zeitraffer (Fuchs 2007). Einmal entwickelte Resistenzen werden zwar bei abnehmendem Selektionsdruck wieder geringer, verschwinden jedoch nie vollständig. Die mutierten Gene schlummern in den Bakterien und sind jederzeit reaktivierbar. Durch den häufig unüberlegten Einsatz in der Medizin z.B. bei Viruserkrankungen, übermäßige Sorge um bakterielle Infektionen oder schlicht auf „Drängen“ des Patienten, steigen die Resistenzen der Erreger gegenüber den verabreichten Antibiotika. Auch in anderen Ländern können Antibiotika oft frei erworben und von Laien angewendet werden. Diese Tatsache und meist nicht konsequente, sowie zu niedrig dosierte Einnahme, führen zu steigenden Resistenzen. Ein schwerwiegender Faktor für den global steigenden Selektionsdruck sind die in der Tierzucht verwendeten Antiinefektiva (Antibiotika, Antimykotika, Antiparasitika, Antiviralia). Die dort teilweise massig eingesetzten Präparate erhöhen die Resistenzfähigkeit der Keime, die dann durch die Nahrungskette, Abwässer oder direktem Kontakt auf den Menschen übertragen werden (Helmuth et al. 1997, Sachisthal et al. 1999).

Staphylococcus aureus

S. aureus ist grampositiv und ist unter den Kokken das Bakterium, welches am häufigsten vorkommt. Er gehört zu den koagulasepositiven Spezies, welche eine hohe Pathogenität, im Gegensatz zu den koagulasenegativen, aufweisen. Die Produktion der Koagulase bewirkt eine Art Schutzschild des Bakteriums gegenüber dem Immunsystem des Organismus und erschweren hierdurch seine Beseitigung (Becker 2013). *S. aureus* ist einer der bedeutendsten Krankheitserreger des Menschen. Er besiedelt ebenfalls die Haut und Schleimhaut des Menschen, kommt allerdings auch in Lebensmitteln, Gewässern und in der Luft vor. Dringt er über Hautrisse oder Haarfollikel in die Tiefe, so kann er Infektionen auslösen. Die Infektion äußert sich meist durch Eiter. Gelangt *Staphylococcus aureus* in die Blutbahn, so kann es zu ernsthaften Infektionen wie Lungenentzündungen, Endokarditis, Osteomyelitis oder Sepsis kommen (David und Daum 2010). Gerade in Krankenhäusern besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko für immunsupprimierte Patienten. Insbesondere Methicillin - resistente Stämme (MRSA deshalb, weil früher mit Methicillin behandelt wurde, heute jedoch Oxacillin, deshalb: ORSA) sind wegen der schlechten Therapierbarkeit mit Antibiotika ein höchst brisantes Problem. MRSA / ORSA gehören weltweit zu den häufigsten Verursachern nosokomialer Infektionen unter den multipel resistenten Erregern (Apfalter 2003, Layer et al. 2012).

Staphylococcus epidermidis und koagulasenegative Staphylokokken

Staphylokokken sind kugel-, bis eiförmige, haufenbildende, grampositive Bakterien. In der Medizin erfolgt eine Einteilung der Staphylokokken nach der Koagulase - Reaktion in koagulasepositive und koagulasenegative Staphylokokken. Die koagulasenegativen Staphylokokken sowie *S. epidermidis* besiedeln die Haut des Menschen und seine Schleimhäute. Auch sind sie in Lebensmitteln und auf Polymeroberflächen zu finden, meist als Biofilm organisiert. Die koagulasenegativen Staphylokokken sind in der Regel nicht pathogen. Kinder, immunsupprimierte und multimorbide Patienten sind besonders infektionsgefährdet. *S. epidermidis* stammt meist aus der endogenen Flora des Patienten, allerdings kommen auch exogene nosokomiale Infektionen vor. Durch ihre Adhärenzfähigkeit an Polymeroberflächen sind sie verantwortlich für Infektionen an implantierten Fremdkörpern, wie Kathetern aller Art, Herzklappenersatz, Herzschrittmachern, künstlichen Gelenken und Endoprothesen. Die Biofilme bedecken die Fremdkörper und bilden potentielle

Infektionsherde. Bei ihrer Ausschwemmung gelangen die Bakterien ins Blut und lösen Bakteriämien und Sepsen aus. 70 % - 80 % der Infektionen durch koagulasenegative Staphylokokken werden durch *S. epidermidis* ausgelöst. Der Methicillin - resistente Stamm von *S. epidermidis* ist MRSE (Hahn 1991, Lode und Stahlmann 2004).

Enterokokken

Enterokokken sind grampositive, katalasenegative, aerotolerante, anaerobe Keime welche in Paaren oder kurzen Ketten angeordnet sind. Sie gehören zu der Ordnung der Laktobazillen. In Lebensmitteln tragen sie zu Fermentations-, und Reifungsprozessen bei. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Darmflora. Jedoch gelten sie andererseits auch als Indikatoren für mangelnde Hygiene und treten als nosokomiale Infektionen, häufig bei immunsupprimierten Patienten, auf. Krankheiten wie Harnwegsinfektionen, Sepsis und Endokarditis können die Folge sein. *E. faecalis* ist für 60 – 95 % und *E. faecium* für 5 – 40 % der Enterokokken induzierten Infektionen in Deutschland und Europa verantwortlich (Rüden et al. 1998, Klare et al. 2012).

Enterococcus faecalis

E. faecalis findet sich im tierischen, sowie menschlichen Gastrointestinaltrakt. Er war in den letzten Jahrzehnten verantwortlich für nosokomiale pathogene Infektionen im Urogenitalsystem, Bakteriämien, Wundinfektionen, Sepsis und Endokarditis. Diese Infektionen werden durch Virulenzfaktoren ausgelöst wie zyklische Toxine, Gelatinasen und Hämolyse (Elsner et al. 2000). Besonders der immunsupprimierte Patient ist gefährdet.

Enterococcus faecium

E. faecium kommt im Darm des Menschen physiologisch vor. Diese Spezies ist eng mit *E. faecalis* verwandt, es lassen sich jedoch einige relevante Eigenschaften unterscheiden. Pathogene Stämme sind bei Immunsupprimierten verantwortlich für Infektionen wie Endokarditis, Cholezystitis, Blasenentzündungen, Dekubitalulzera, Urosepsis und Peritonitis. Der besonders gefährliche, mutierte Stamm VRE (VRE = Vancomycin – resistent - Enterococcus) ist durch seine Vancomycinresistenz schwer zu behandeln. Er tritt in den USA häufiger als in Deutschland auf.

Cephalosporine sind bei Enterokokken generell unwirksam. Auch hier sind besonders immunsupprimierte Patienten gefährdet, also Patienten der Onkologie, Hämatologie, Transplantationschirurgie und Nephrologie betroffen. *E. faecium* ist häufiger antibiotikaresistent als sein Verwandter. In letzter Zeit hat die Prävalenz dieses Erregers zugenommen (Lode und Stahlmann 2005, Hof und Dörries 2009).

Escherichia coli

Escherichia coli ist ein gramnegatives, säurebildendes und stäbchenförmiges Bakterium, das den Namen seines Entdeckers, des deutschen Kinderarztes, Dr. Theodor Escherich trägt. Coli ist der lateinische Genitiv von colon, deutsch Kolon, ein Teil des Dickdarmes. *E. coli* kommt sowohl beim Menschen, als auch beim Tier dort vor. Normalerweise ist er nichtpathogen, jedoch existieren pathogene Stämme. Er ist der häufigste Verursacher nosokomialer Infektionen. Wiederum sind immunsupprimierte Patienten gefährdet. Diarrhö und Harnwegsinfektionen sind die typischen Krankheitsbilder. Er ist zu 12,7 % der häufigste Erreger bei krankenhausessoziierten Infektionen. Die unkomplizierte Zystitis ist mit 40% die häufigste nosokomiale Infektion und *E. coli* zu 80 % der schuldige Keim (Wagenlehner 2009, Jones 1996). Es gibt auch *E. coli* - Stämme die enteropathogen sind und Durchfälle verursachen können. Eine besondere Rolle spielen dabei enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC). Diese gefährlichen Stämme lösen durch Zytolysine und Shiga – like – Toxine 1,2 blutige Diarrhöen, hämolytische Anämien, Erbrechen, Fieber und akute Niereninsuffizienz aus und können zum Tod führen (Holtmann und Bobkowski 2008a).

Klebsiella species

Klebsiellen sind fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen, die zur Familie der Enterobacteriaceae gehören. Sie kommen im Boden, in Gewässern und im menschlichen Magen – Darm - Trakt vor. Sie besitzen eine Schleimkapsel und bilden eine schleimige Schicht, die auf der Kolonie entsteht. *Klebsiella pneumoniae* ist verantwortlich für nosokomiale Infektionen in Harnwegen, unterem Respirationstrakt, Gallengängen und Wundinfektionen im Operationsgebiet. Dieses Bakterium verursacht klinische Krankheitsbilder wie: Pneumonie, Lungenabszess, Bakteriämie, Osteomyelitis, Wundinfektionen, Mastoiditis, Otitis media, Meningitis und Endokarditis. Besonders gefährdet sind Alkoholiker, Diabetiker und Patienten mit

chronisch, obstruktivem Lungenleiden (COPD). Es besitzt außerdem eine natürliche Resistenz gegen Aminopenicilline. *Klebsiella species* sind zu 8 % in europäischen Intensivstationen an nosokomialen Infektionen beteiligt (Spencer 1996, Lode und Stahlmann 2006a).

Enterobacter species

Die Bakterien der Gattung *Enterobacter* gehören zur Familie der *Enterobacteriaceae*. Es sind zurzeit 14 Spezies verzeichnet. Sie sind fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchen und gehören zur physiologischen Darmflora. Die wichtigsten Vertreter sind *E. cloacae* und *E. aerogenes*. Einige Arten sind pathogen und lösen außerhalb des Darms schwere Infektionen aus. Die häufigsten sind Infektionen der Niere und Harnwege, Infektionen der Weichteile und der Haut, so wie Meningitis, Sepsis und Infektionen des Respirationstrakts. Auch können kontaminierte Geräte, wie Narkoseschläuche, Inhalatoren und Luftbefeuchter diese Infektionen auslösen (Lode und Stahlmann 2006b).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegatives, oxidasepositives Stäbchen der Gattung *Pseudomonas*. Er löst eitrige Infektionserkrankungen aus und trägt seinen Namen (lat. *aerugo* = Grünspan) nach der blau - grünen Färbung des Pus. Er ist der zweithäufigste Hospitalkeim nach *S. aureus*. Der Nasskeim kommt im feuchten Milieu und im menschlichen Darm vor (in Leitungswasser, Waschbecken, Toiletten, Dialysegeräte und sogar in Medikamenten und Desinfektionsmitteln). Daher sind nosokomiale Infektionen hier begünstigt. Der zu den Krankenhauskeimen gezählte Erreger kann Wundinfektionen, Otitis media, Pneumonie, zystische Fibrose, Harnwegsinfekte, Enterokolitis und Meningitis auslösen. Hauptrisikofaktor für Erkrankungen der Lunge ist vor allem die Intubation. Der Keim gelangt nicht, wie früher angenommen, durch eine verunreinigte Atemmaschine, oder Schläuche, sondern wandert vom Darm des Patienten in die Lunge. Auch hier sind besonders immunschwache Patienten betroffen (Lode und Stahlmann 2008a).

Proteus – Providentia - Gruppe

Hierbei handelt es sich um gramnegative, stäbchenförmige Bakterien, die im menschlichen Verdauungstrakt vorkommen. Sie lösen Durchfallerkrankungen,

Harnwegsinfektionen, Zystitis, Prostatitis, Wundinfekte und Bakteriämien aus. Sie spielen bei nosokomialen Infektionen eine bedeutende Rolle. Die Providencia Gruppe ist gegen Ampicillin mit oder ohne Sulbactam, Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure, Cephalosporine der ersten Generation und Tetracycline resistent. Die Proteus - Gruppe ist natürlicherweise gegen Tetracycline resistent (Lode und Stahlmann 2006c).

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii ist gramnegativ und meist resistent gegenüber Penicillin. Dieser Erreger ist verantwortlich für folgende nosokomial übertragene Infektionen wie: Wundinfektionen, Pneumonie und Meningitis. Besonders tritt der Erreger beim künstlich beatmeten Patienten der Intensivstation in Erscheinung. Er ist ein ubiquitärer Keim und kommt im Erdreich, im Wasser, auf der menschlichen Haut und im Magen – Darm - Trakt vor. Besonders immunschwache Patienten sind gefährdet. Besonders kritisch ist seine lange Überlebensdauer. Er kann auf künstlichen Oberflächen bis zu fünf Monaten überleben. Zum Vergleich überlebt E. coli nur bis zu acht Stunden (Lode und Stahlmann 2008b, Siegmund-Schultze 2010).

Candida albicans

Candida albicans ist ein Pilz der Candida Gruppe, welche zu den Hefepilzen zählen. Er ist ein fakultativ pathogener Erreger, der 70 % aller Pilzinfektionen verursacht. Er ist auch ein Kommensale, der alle nicht sterilen Schleimhäute besiedelt. Bekannt ist, dass eine Breitspektrum – Antibiotika - Therapie oder Glukokortikoidtherapie die Ausbreitung dieser Spezies vor allem in die Mundhöhle und Vagina begünstigt. Allerdings begünstigen auch systemische Grunderkrankungen, wie Diabetes oder HIV, die das Immunsystem allgemein schwächen, die Ausbreitung von Candida albicans. Es treten Krankheitserscheinungen wie weißliche, abwischbare Beläge im Mund – Rachen - Raum (Soor) oder Rötung und Entzündung der Vagina (Vulvovaginitis) oder Windeldermatitis bei Kindern, auf. Es können aber auch Sepsen ausgelöst werden. Therapiert wird mit Antimykotika wie Amphotericin B und Fluconazol (Holtmann und Bobkowski 2008b).

3 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Untersuchung soll eine vergleichende Analyse der Ergebnisse bakteriologischer BK für das UKJ in den Zeiträumen 1996 – 2000 und 2006 – 2010 vorgenommen werden. Es wurden allgemeine epidemiologische Daten des Patientenguts, wie Alter, Anzahl und Geschlecht, sowie die verschiedenen Einsender der Blutproben, welche vorwiegend von Stationen des UKJ stammten, ausgewertet. Es sollen Veränderungen aller Art ermittelt und diskutiert werden. Das Hauptziel dieser Studie ist es einen Überblick hinsichtlich der Entwicklung 12 ausgewählter Keime und Pilze zu erlangen. Die Erreger wurden nach ihren positiv getesteten Blutkulturen auf Häufigkeit insgesamt und nach ihrem prozentualen Anteil in den Zeiträumen untersucht, um eine Zu-, oder Abnahme verzeichnen zu können. Es erfolgte die Einteilung in grampositive und gramnegative Bakterien, sowie Pilze, um ihre Gesamtanzahl und Veränderungen im Zeitraumvergleich zu ermitteln. Dann wurden die 13 Keime auf ihr Resistenzverhalten verschiedener Antibiotikaspektren untersucht, um die noch wirksamen Pharmaka von den unwirksamen abzugrenzen. Wirksamkeit und Resistenz sind zuerst insgesamt über den ganzen Zeitraum dargestellt. Zuletzt sind noch einmal 7 Keime gegenüber eines bestimmten Antibiotikums in beiden Zeiträumen verglichen worden, um feststellen zu können, wie sich die Resistenz des einzelnen Keims und somit die Wirksamkeit des speziell ausgewählten Antibiotikums über die Zeiträume entwickelt hat. Die Ergebnisse wurden mit den großen Surveillance Einrichtungen des RKI (ARS), PEG, DGI, EARS, GENARS und DART verglichen. Somit kann das richtige Antibiotikum für eine Behandlung der hier untersuchten Keime im Raum Jena empfohlen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Datenanalyse

In der vorgelegten Arbeit wurden alle vom Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena angelegten Blutkulturen von insgesamt 10 Jahren erfasst. Hiervon lagen ursprünglich 2.059.520 vor. Es sind nun zwei Zeiträume, 1996 – 2000 und 2006 – 2010, ausgewertet und gegenübergestellt worden. Folgende Parameter wurden zur weiteren Analyse ausgewählt: allgemeine Daten, Gesamtanzahl der Blutkulturen, relevante Abteilungen der Uniklinik, Patientenzahl und deren epidemiologische Daten. Dann erfolgte eine Auswahl von Keimen und Keimgruppen und ihren prozentualen Anteilen in den Zeiträumen. Diese ausgesuchten Keime wurden nun auf Resistenzverhalten gegenüber Antibiotika und Antimykotika ihres jeweiligen Spektrums untersucht. Weiterhin erfolgte eine genauere Analyse eines einzelnen Bakteriums gegenüber eines speziellen Wirkstoffes. Aufgrund dieser Auswahlkriterien verringerte sich die Anzahl der Datenmenge auf 427.395 positiv getestete Blutkulturen.

Die Analyse erfolgte nach Exportierung der Daten aus Access und Importierung in SPSS 20. Die Tabellen und Grafiken für die Gesamtanzahl der Blutkulturen, der Einsender, Patientenzahl, Geschlechtsverteilung, Gesamtübersicht der Antibiotika-, Antimykotikaresistenzen ausgewählter Keimarten gesamt, sowie Resistenzvergleich bei ausgewählten Keimarten in den beiden Untersuchungszeiträumen wurden mittels deskriptiver Statistik erstellt. Boxplot – Diagramme wurden verwendet um Mittel-, und Medianwerte, anhand des Alters der Patienten, darzustellen. Kreisdiagramme wurden erstellt um die prozentualen Anteile der Keime über den Gesamtzeitraum und den zu untersuchenden Zeiträumen darzustellen.

4.2 Blutkulturen

Für die Gewinnung von Blutkulturen wurden aerobe und anaerobe Blutkulturflaschen der Firma bioMérieux (Marcy l'Etoile, France) verwendet, da als automatisiertes Blutkultursystem das System BactAlert der gleichen Firma im mikrobiologischen Labor zur Verfügung stand.

Die für mikrobielles Wachstum positiv gemeldeten Blutkulturflaschen wurden auf feste Nährmedien ausgestrichen und es wurde zur Orientierung und vorläufigen Identifizierung ein Grampräparat aus den Blutkulturflaschen angefertigt. Die maximale Inkubationszeit der Blutkulturen betrug 8 Tage bei 36° C

Als feste Nährmedien kamen für die Anzucht aerob und fakultativ anaerob (1 - 4) sowie anaerob (5) Mikroorganismen zur Anwendung:

1. Columbia-Blutagar (Columbiaagar mit Zusatz von 8% sterilem defibriniertem Schafblut) der Firma Oxoid, Basingstoke, UK
2. Kochblutagar (gleicher Nährboden wie unter 1. angegeben, allerdings wurde das Schafblut vor Zugabe gekocht)
3. Winkle - Agar (Rezeptur des Instituts für Medizinische Mikrobiologie) oder Mac Conkey - Agar (Oxoid) zur Anzucht gramnegativer aerob und fakultativ anaerob Bakterien
4. Saboraud - Agar (Oxoid) zur Anzucht von Pilzen
5. Schaedler - Agar (Oxoid) mit Zusatz von 8% sterilem defibriniertem Schafblut zur Anzucht anaerob Bakterien

Die Columbia – Blutagar - Platten, Winkle – Agar-, oder Mac Conkey - Platten und die Saboraud - Platten wurden in aerob Atmosphäre bei 36°C in der Regel bis zu 48 Stunden inkubiert, die Schaedler – Agar - Platten dagegen in anaerob Atmosphäre bei 36°C bis zu 4 Tagen.

Nach den entsprechenden Inkubationszeiten erfolgte die Identifizierung der Mikroorganismen und die Bestimmung deren Antibiotikaresistenz.

Zur Identifizierung wurden die in der klinischen Mikrobiologie üblichen morphologischen und biochemischen Kriterien angewendet. Es kamen sowohl kommerziell hergestellte Identifizierungssysteme (api - Systeme bzw. der Laborautomat Vitek2 (alle von der Firma bioMérieux) für jeweils grampositive und gramnegative Bakterien sowie für Pilze zum Einsatz. Zur Erfassung der Antibiotikaresistenz dienten die halb-, bzw. vollautomatischen Laborsysteme Merlin (Bornheim-Hersel, Deutschland) bzw Vitek 2 der Firma bioMérieux.

Dabei erfolgte die Bestimmung der Antibiotika-Resistenz jeweils über ein Mikro – Bouillon - Dilutionsverfahren mit Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der Antibiotika gegenüber den jeweiligen Erregern.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtzahl der Blutkulturen pro Jahr

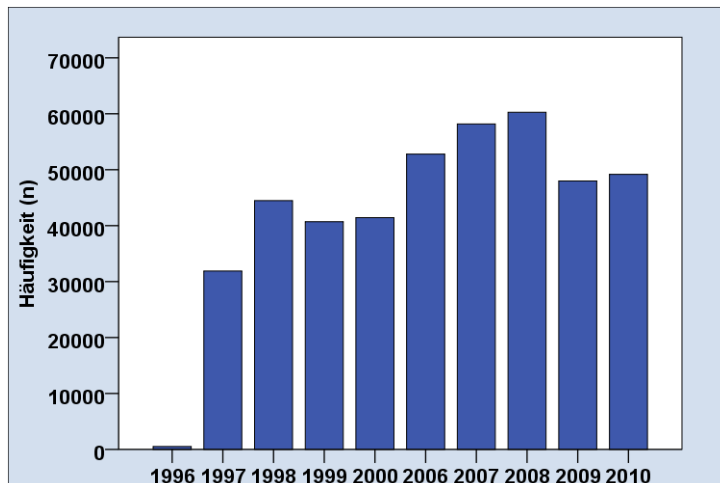


Abb. 1: Anzahl der Blutkulturen pro Jahr

In Abb. 1 und Tab. 1 wurde die Anzahl der angelegten Blutkulturen pro Jahr dargestellt. Hierbei war ersichtlich, dass im Jahr 1996 noch keine durchgehende elektronische Erfassung der BK erfolgte, während von 1997 – 2010 eine vollständige Erhebung vorlag. Die Anzahl der angefertigten Blutkulturen war 1997 von ca. 32.000 auf ein Maximum im Jahre 2008 auf ca. 60.000 angestiegen, so dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Zuwachs der Untersuchungen auf fast das Doppelte zu verzeichnen war. Ein Rückgang der Zahlen war von 1998 auf 1999 zu erkennen (von ca. 44.000 auf ca. 40.000), ebenfalls von 2008 auf 2009 (von ca. 60.000 auf ca. 48.000).

Tab. 1: Blutkulturen pro Jahr [Anzahl]

	Häufigkeit	Prozent
1996	510	0,1
1997	31896	7,5
1998	44467	10,4
1999	40707	9,5
2000	41433	9,7
2006	52786	12,4
2007	58173	13,6
2008	60265	14,1
2009	47993	11,2
2010	49165	11,5
Gesamt	427395	100,0

5.2 Einsender

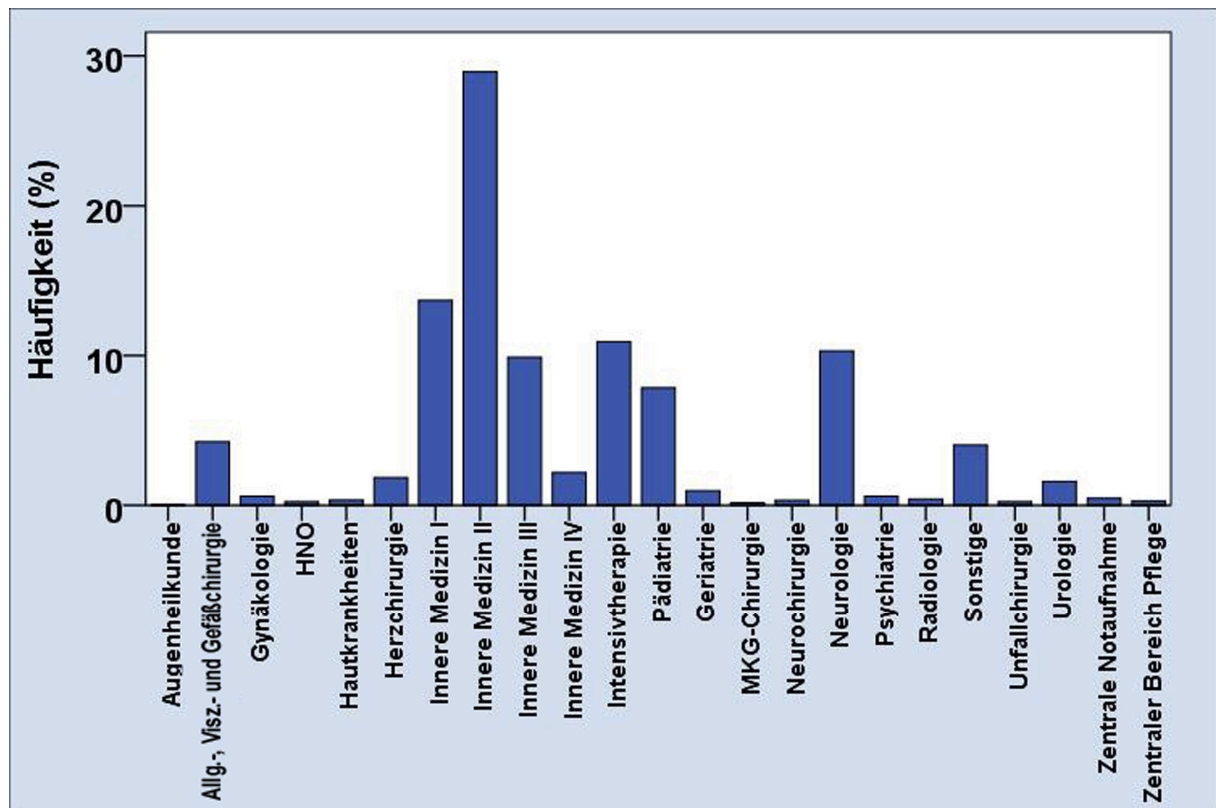


Abb. 2: Einsender

In Abb. 2 wurden die angelegten Blutkulturen anhand der Blutproben der verschiedenen Einsender im gesamten Zeitraum aufgeführt. Mehr als die Hälfte (50,4 %; $n = 233.502$) wurden für die Kliniken der Inneren Medizin angelegt, wobei hierbei der Anteil aus der Klinik für Innere Medizin II mit 28,9 % ($n = 123.603$) am größten war. Am zweithäufigsten wurden Blutkulturen für die Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie mit 10,9 % ($n = 46.647$) angelegt. Dann Blutkulturen aus der Klinik für Neurologie mit 10,3 % ($n = 44.031$). An vierter Stelle wurden Kulturen aus der Pädiatrie mit 7,9 % ($n = 33.564$) angefertigt. Die weiteren Zahlen sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Einsender [Anzahl]

Einsender	Häufigkeit	Prozent
Augenheilkunde	112	0
Allg.-, Viszeral- und Gefäßchirurgie	17958	4,2
Gynäkologie	2533	0,6
HNO	1003	0,2
Hautkrankheiten	1450	0,3
Herzchirurgie	7841	1,8
Innere Medizin I	58362	13,7
Innere Medizin II	123603	28,9
Innere Medizin III/IV	51537	12,1
Intensivtherapie	46647	10,9
Pädiatrie	33564	7,9
Geriatrie	4126	1
MKG-Chirurgie	700	0,2
Neurochirurgie	1391	0,3
Neurologie	44031	10,3
Psychiatrie	2553	0,6
Radiologie	1776	0,4
Sonstige	17077	4
Unfallchirurgie	991	0,2
Urologie	6734	1,6
Zentrale Notaufnahme	2008	0,5
Zentraler Bereich Pflege	1215	0,3
Gesamt	427212	100

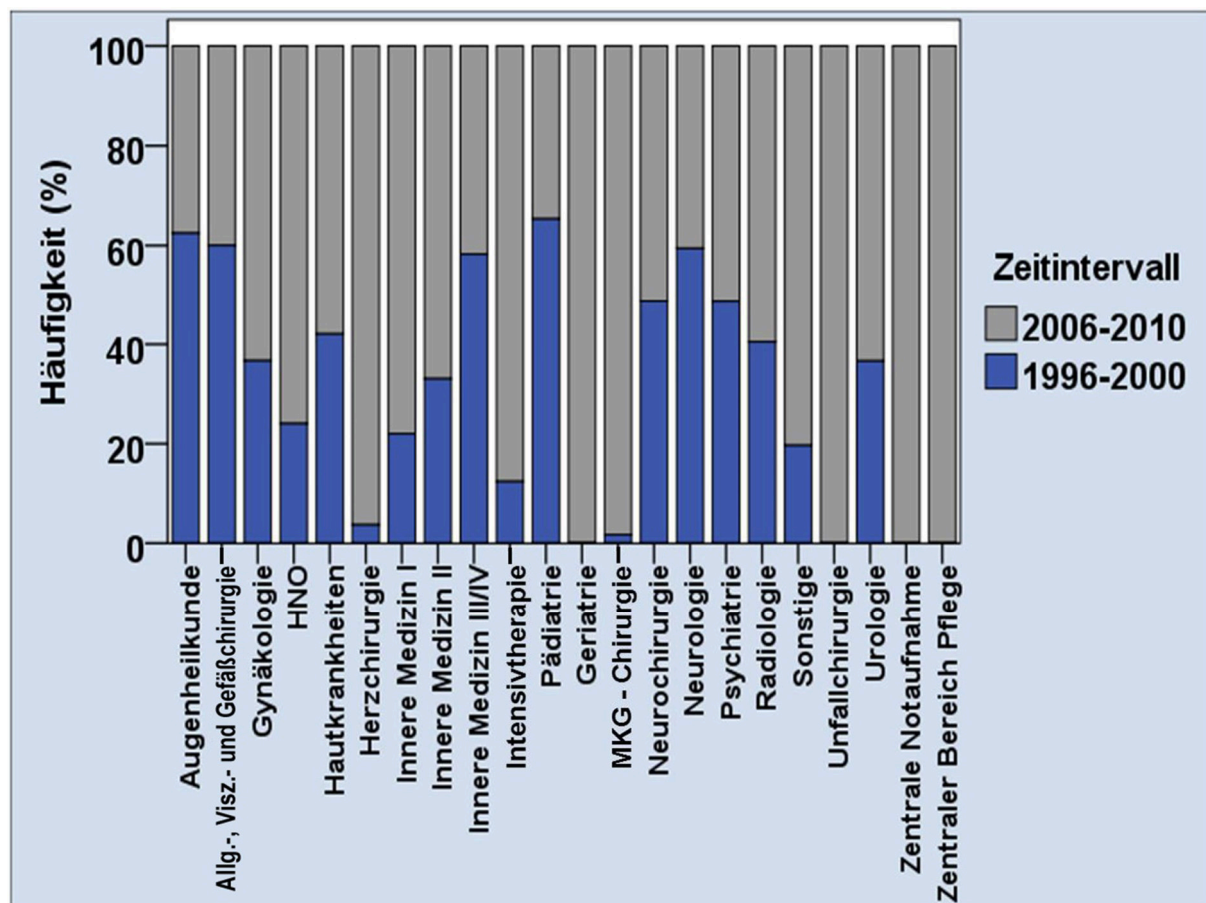


Abb. 3: Einsender in den beiden Zeitabschnitten

In Abb. 3 wurden die angelegten Blutkulturen der verschiedenen Einsender beider Zeiträume gegenübergestellt. Eine massive Zunahme der Einsendungen im Vergleich der beiden Zeiträume 1996 - 2000 und 2006 – 2010 war bei der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie von 1,7 % (n = 12), auf 98,3 % (n = 688), der Klinik für Herzchirurgie von 3,7 % (n = 290) auf 96,3 % (n = 7.551) und der Intensivtherapie von 12,4 % (n = 5.773) auf 87,6 % (n = 40.874) festzustellen. Abgenommen haben die Einsendungen aus der Klinik für Kinderheilkunde von 65,3 % (n = 21.926) auf 34,7 % (n = 11.638), der Klinik für Augenheilkunde von 62,5 % (n = 70) auf 37,5 % (n = 42), der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Gefäßchirurgie von 60 % (n = 10.778) auf 40 % (n = 7.180), sowie der Klinik für Neurologie von 59,5 % (n = 28.178) auf 40, 5 % (n = 17.853) und der Kliniken für Innere Medizin III / IV von 58,3 % (n = 30.022) auf 41,7 % (n = 21.515). Die weiteren Zahlen sind Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Einsender in den beiden Zeitabschnitten [Jahre]

Einsender		Zeitintervall		Gesamt
		1996-2000	2006-2010	
Augenheilkunde	n	70	42	112
	%	62,5%	37,5%	100%
Allg., Viszeral- und Gefäßchirurgie	n	10778	7180	17958
	%	60%	40%	100%
Gynäkologie	n	929	1604	2533
	%	36,7%	63,3%	100%
HNO	n	241	762	1003
	%	24%	76%	100%
Hautkrankheiten	n	610	840	1450
	%	42,1%	57,9%	100%
Herzchirurgie	n	290	7551	7841
	%	3,7%	96,3%	100%
Innere Medizin I	n	12855	45507	58362
	%	22%	78%	100%
Innere Medizin II	n	40861	82742	123603
	%	33,1%	66,9%	100%
Innere Medizin III/IV	n	30022	21515	51537
	%	58,3%	41,7%	100%
Intensivtherapie	n	5773	40874	46647
	%	12,4%	87,6%	100%
Pädiatrie	n	21926	11638	33564
	%	65,3%	34,7%	100%
Geriatric	n	0	4126	4126
	%	0%	100%	100%
MKG-Chirurgie	n	12,0	688	700
	%	1,7%	98,3%	100%
Neurochirurgie	n	680	711	1391
	%	48,9%	51,1%	100%
Neurologie	n	26178	17853	44031
	%	59,5%	40,5%	100%
Psychiatrie	n	1247	1306	2553
	%	48,8%	51,2%	100%
Radiologie	n	719	1057	1776
	%	40,5%	59,5%	100%
Sonstige	n	3353	13724	17077
	%	19,6%	80,4%	100%
Unfallchirurgie	n	0	991	991
	%	0%	100%	100%
Urologie	n	2467	4267	6734
	%	36,6%	63,4%	100%
Zentrale Notaufnahme	n	0	2008	2008
	%	0%	100%	100%
Zentraler Bereich Pflege	n	0	1215	1215
	%	0%	100%	100%
Gesamt	n	159011	268201	427212
	%	37,2%	62,8%	100%

5.3 Gesamtzahl der Patienten pro Jahr

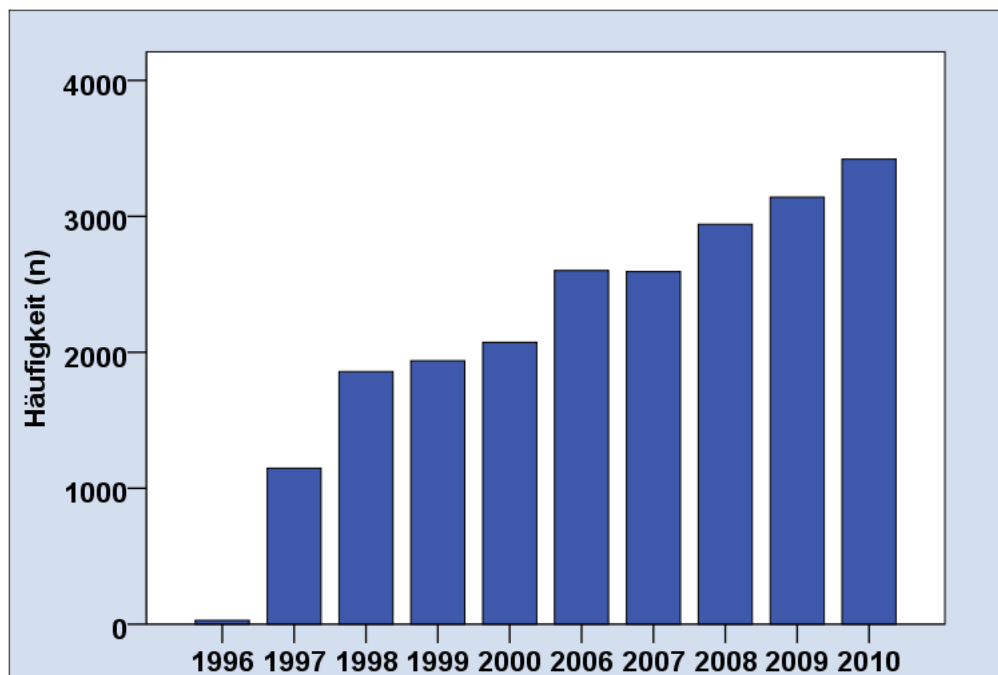


Abb. 4: Anzahl Patienten pro Jahr

In Abb. 4 und Tab. 4 wurde die Anzahl der Patienten pro Jahr erfasst. Hierbei war ersichtlich, dass im Jahr 1996 noch keine durchgehende Erfassung der Patienten erfolgte, während von 1997 – 2010 eine vollständige Erfassung vorlag. Die Anzahl der Patienten stieg 1997 von ca. 1.148 auf ein Maximum im Jahre 2010 auf ca. 3.421 an, so dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Zuwachs der erkrankten Patienten auf das Dreifache vorlag.

Tab. 4: Patienten pro Jahr [Anzahl]

	Häufigkeit	Prozent
1996	28	0,1
1997	1148	5,3
1998	1858	8,5
1999	1938	8,9
2000	2074	9,5
2006	2602	12
2007	2593	11,9
2008	2941	13,5
2009	3141	14,4
2010	3421	15,7
Gesamt	21744	100

5.4 Epidemiologische Daten

5.4.1 Alter der Patienten gesamt

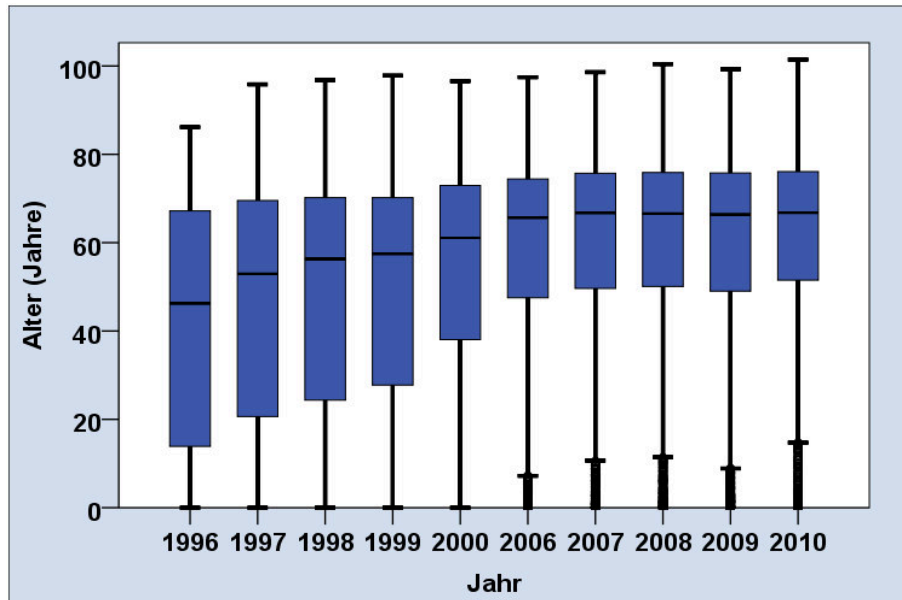


Abb. 5: Alter der Patienten

Das Alter der untersuchten Patienten wurde ermittelt und ausgewertet. Hierbei wurde, wie in Abb. 5 und Tab. 5 ersichtlich, 1996 bis 2010 ein deutlicher Anstieg des Alters von $41,3 \pm 29,3$ (Median 46,3) auf max. $60,9 \pm 21,7$ (Median 66,8) Jahren dokumentiert. Es war ein kontinuierlicher Anstieg bis ins Jahr 2000 zu erkennen und ein langsamer Anstieg von 2007 - 2010.

Tab. 5: Alter der Patienten [Jahre]

Jahr	Alter
1996	41,3 ± 29,3
1997	45,7 ± 28,1
1998	47,8 ± 27,9
1999	49 ± 27,4
2000	53,5 ± 25,5
2006	58,4 ± 22,6
2007	59,9 ± 22,8
2008	59,7 ± 22,8
2009	59,2 ± 23,4
2010	60,9 ± 21,7
Insgesamt	56,3 ± 24,7

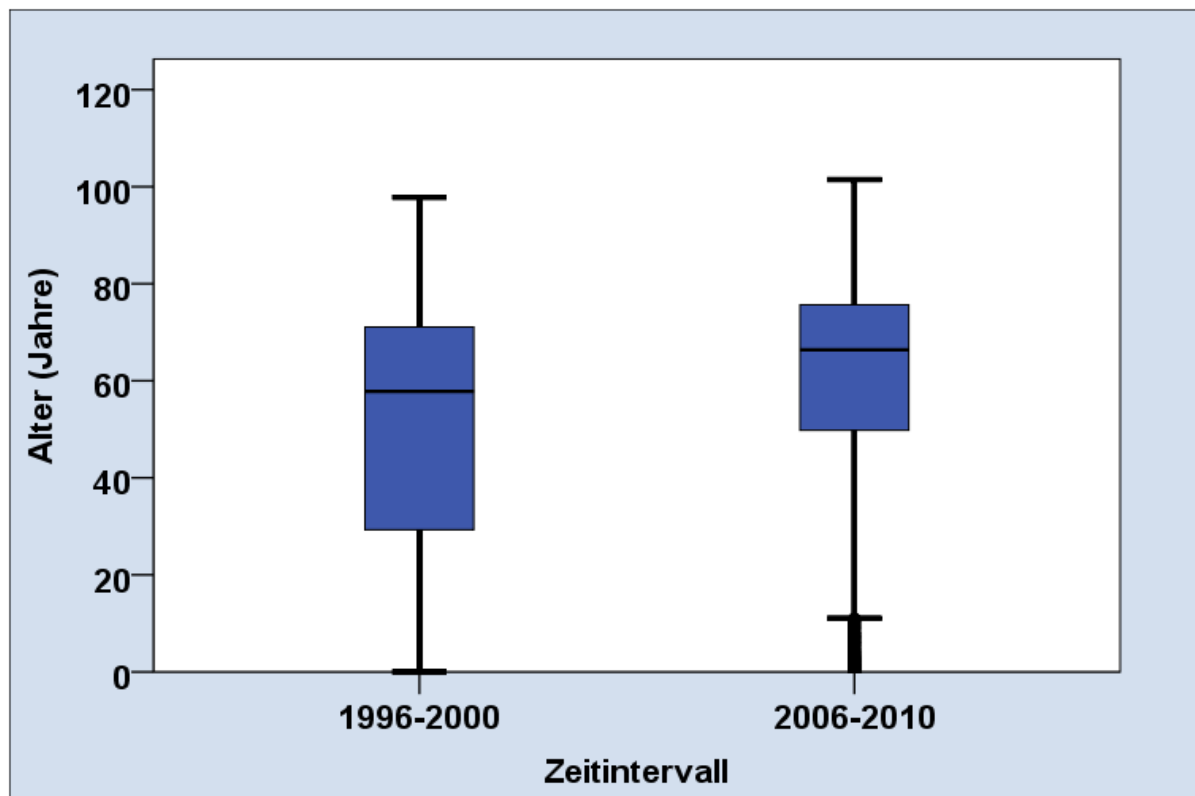


Abb. 6: Durchschnittsalter der Patienten in den Untersuchungszeiträumen

Vergleicht man beide Zeitintervalle, wird in Abb. 6 deutlich, dass das Patientenalter in den Zeiträumen 1996 – 2000 und 2006 - 2010 von $49,4 \pm 27,3$ (Median 57, 8) Jahren auf $59,7 \pm 22,7$ (Median 66,4) Jahren und somit um ca. 10 % anstieg. Die Zahlen sind Tab. 6 zu entnehmen.

Tab. 6: Durchschnittsalter der Patienten in den Untersuchungszeiträumen [Jahre]

Zeitintervall	Alter (Mittelwert)	Standard-abweichung	Median	Min.	Max.	Anzahl der Patienten
1996-2000	49,4	27,3	57,8	0	97,8	7046
2006-2010	59,7	22,7	66,4	0	101,5	14698
Insgesamt	56,3	24,7	63,6	0	101,5	21744

5.4.2 Geschlechtsverteilung der Patienten

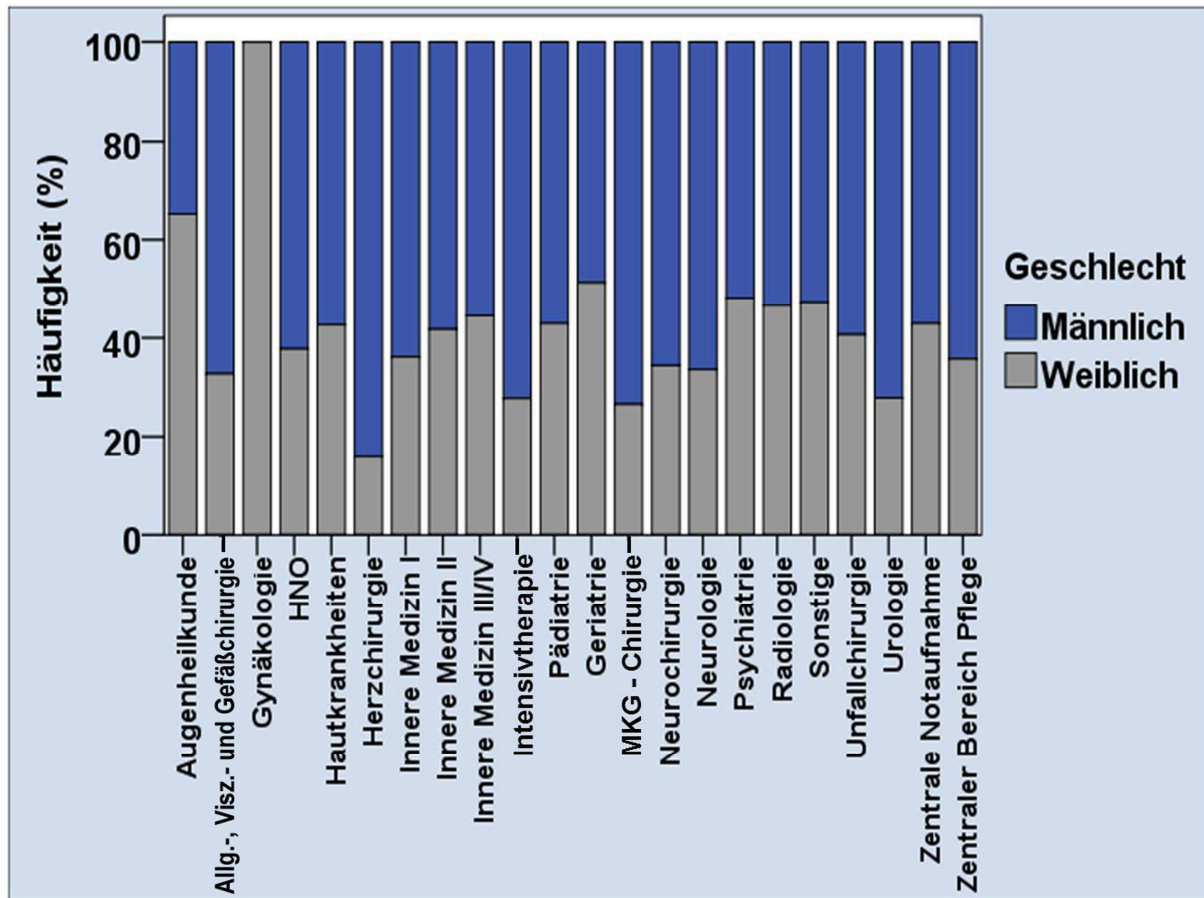


Abb. 7: Geschlechtsverteilung der Patienten

Der Abb. 7 ist zu entnehmen, dass der Anteil männlicher Patienten in der Klinik für Herzchirurgie mit 84,2 % (n = 6600) am größten war. An zweiter Stelle aus der MKG - Chirurgie mit 73,4% (n = 514) und an dritter Stelle von der Intensivtherapie mit 72,2 % (n = 33696). Weitere Zahlen sind der Tab. 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Geschlechtsverteilung der Patienten [Anzahl]

Einsender		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
Augenheilkunde	n	39	73	112
	%	34,8%	65,2%	100%
Allg.-, Viszeral- und Gefäßchirurgie	n	12075	5883	17958
	%	67,2%	32,8%	100%
Gynäkologie	n	1	2532	2533
	%	0%	100%	100%
HNO	n	624	379	1003
	%	62,2%	37,8%	100%
Hautkrankheiten	n	831	619	1450
	%	57,3%	42,7%	100%
Herzchirurgie	n	6600	1241	7841
	%	84,2%	15,8%	100%
Innere Medizin I	n	37252	21066	58318
	%	63,9%	36,1%	100%
Innere Medizin II	n	71910	51573	123483
	%	58,2%	41,8%	100%
Innere Medizin III/IV	n	28559	22931	51490
	%	55,5%	44,5%	100%
Intensivtherapie	n	33696	12951	46647
	%	72,2%	27,8%	100%
Pädiatrie	n	19126	14406	33532
	%	57%	43%	100%
Geriatrie	n	2010	2116	4126
	%	48,7%	51,3%	100%
MKG-Chirurgie	n	514	186	700
	%	73,4%	26,6%	100%
Neurochirurgie	n	912	479	1391
	%	65,6%	34,4%	100%
Neurologie	n	29231	14800	44031
	%	66,4%	33,6%	100%
Psychiatrie	n	1324	1229	2553
	%	51,9%	48,1%	100%
Radiologie	n	948	828	1776
	%	53,4%	46,6%	100%
Sonstige	n	8954	8016	16970
	%	52,8%	47,2%	100%
Unfallchirurgie	n	588	403	991
	%	59,3%	40,7%	100%
Urologie	n	4858	1876	6734
	%	72,1%	27,9%	100%
Zentrale Notaufnahme	n	1146	862	2008
	%	57,1%	42,9%	100%
Zentraler Bereich Pflege	n	781	434	1215
	%	64,3%	35,7%	100%
Gesamt	n	261979	164883	426862
	%	61,4%	38,6%	100%

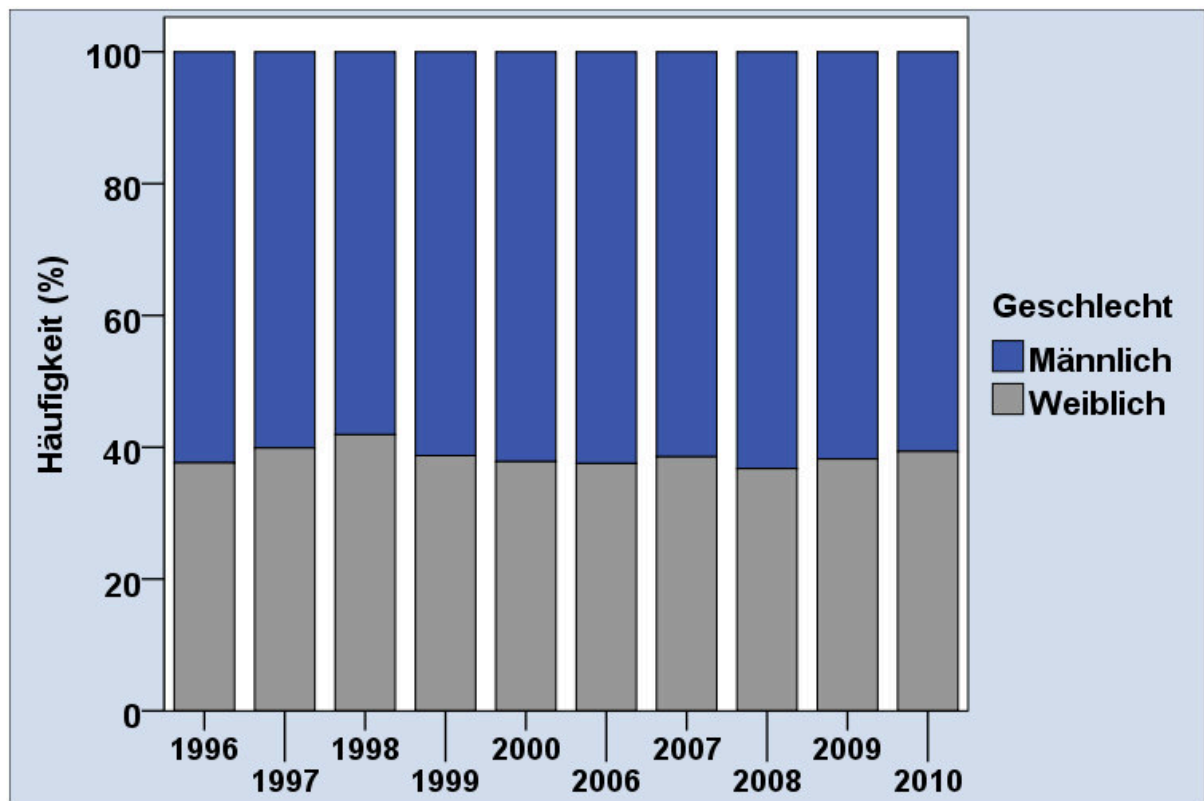


Abb. 8: Anteil der männlichen und weiblichen Patienten in den untersuchten Jahren

Generell lässt sich feststellen, dass in allen untersuchten Jahren der Anteil der männlichen Patienten überwog (Abb. 8).

5.5 Gesamtübersicht grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen an den positiven Blutkulturen

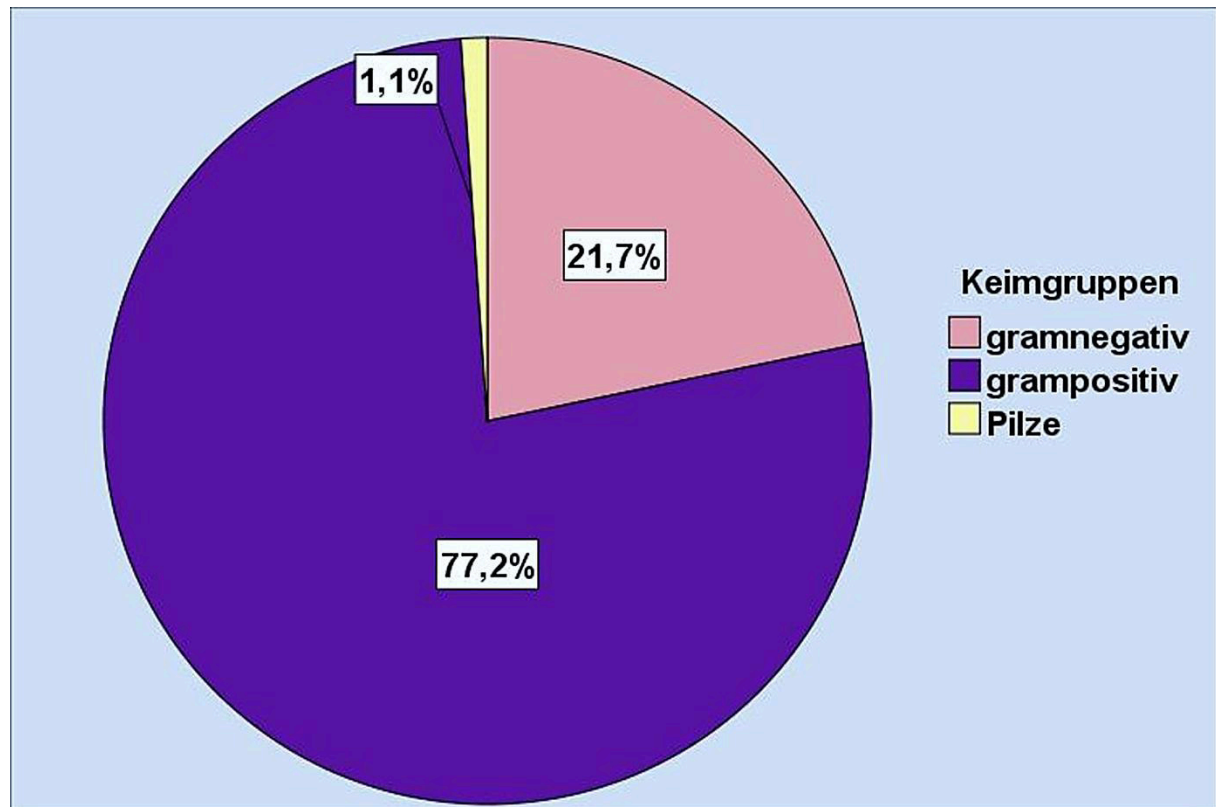


Abb. 9: Anteil der grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie von Pilzen an den Blutkulturen gesamt

In beiden untersuchten Zeiträumen wurden insgesamt 427.395 Blutkulturen untersucht. Dabei konnte ein positives Kulturergebnis in 251.146 Fällen erzielt werden. In 193.769 Fällen handelt es sich dabei um grampositive Bakterien, in 54.617 Fällen um gramnegative Bakterien und aus 2.760 Kulturen konnten Pilze angezüchtet werden. 176.249 Blutkulturen blieben steril. Die prozentuale Verteilung grampositiver und gramnegativer Bakterien, sowie von Pilzen in den kulturell positiven Blutkulturen ist in Abb. 9 zu sehen und in Tab. 8 nachzulesen.

5.6 Vergleich der Häufigkeit grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen in den positiven Blutkulturen der beiden untersuchten Zeiträume

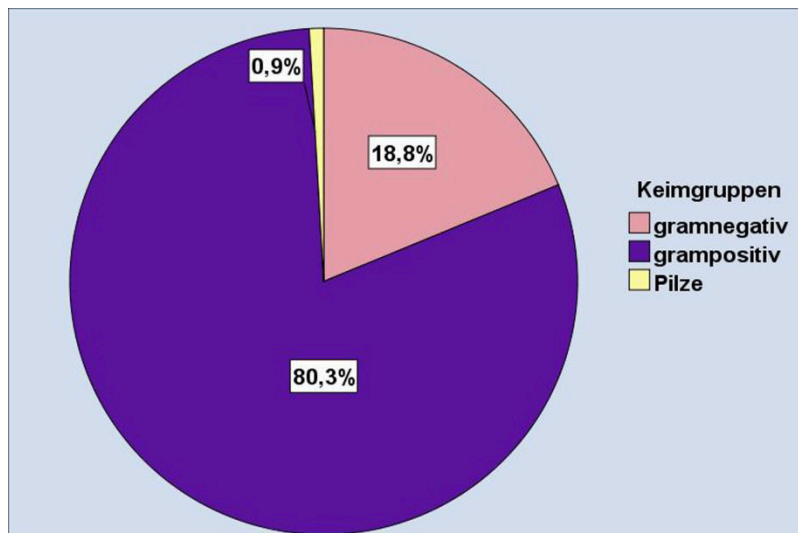


Abb. 10: Positive Blutkulturen in den Jahren 1996-2000

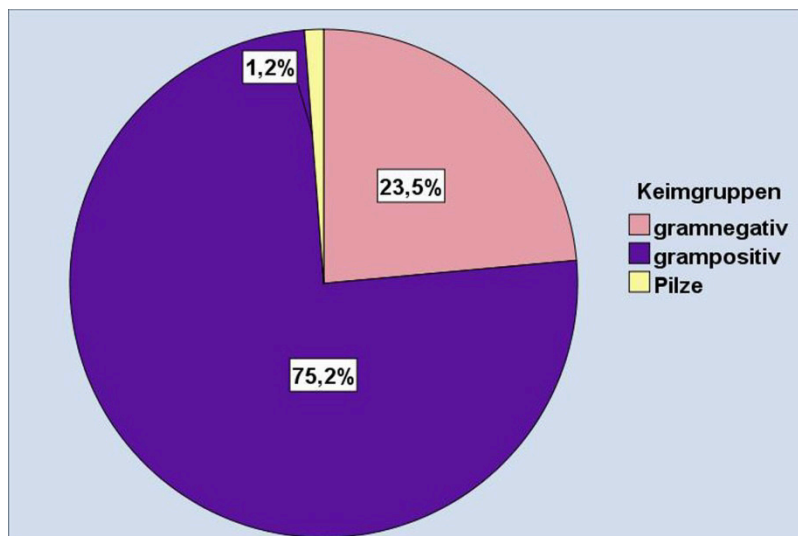


Abb. 11: Positive Blutkulturen in den Jahren 2006 – 2010

Der Vergleich der positiven Blutkulturen in den untersuchten Zeiträumen zeigt, dass es zu einer Zunahme gramnegativer Bakterien in den Jahren 2006 – 2010 kam. Dennoch blieben grampositive Bakterien die am häufigsten nachgewiesenen Keimarten in den Blutkulturen. Der Anteil der Pilze blieb nahezu unverändert (Abb. 10, 11 und Tab. 8).

Tab. 8: Keimgruppen in den Blutkulturen der untersuchten Zeiträume

Keimgruppen		Zeitintervall		Gesamt
		1996-2000	2006-2010	
Gramnegative Bakterien	n	17769	36848	54617
	%	18,8%	23,5%	21,7%
Grampositive Bakterien	n	76033	117736	193769
	%	80,3%	75,2%	77,2%
Pilze	n	862	1898	2760
	%	0,9%	1,2%	1,1%
Gesamt	n	94664	156482	251146
	%	100,0%	100,0%	100,0%

5.7 Prozentualer Anteil verschiedener Keimarten in den Untersuchungszeiträumen

Tab. 9: Prozentualer Anteil verschiedener Keimarten in den Untersuchungszeiträumen

Keimarten	Zeitintervall		Abnahme/Anstieg %
	1996-2000	2006-2010	
Koagulaseneg. Staphylokokken	40%	39%	-1
Staphylococcus epidermidis	33,8%	25,9%	-7,9
Staphylococcus aureus	8,9%	10,6%	+1,7
Enterococcus faecalis	2,5%	3,4%	+0,9
Enterococcus faecium	1,5%	2,1%	+0,6
Escherichia coli	7%	11,6%	+4,6
Klebsiella sp.	1,8%	2,5%	+0,7
Enterobacter sp.	1,6%	1,6%	+0
Pseudomonas aeruginosa	1,4%	1,4%	+0
Proteus Providencia Gruppe	0,7%	1%	+0,3
Acinetobacter baumannii	0,7%	0,3%	-0,4
Candida albicans	0,3%	0,6%	+0,3

In der Tab. 9 sind die prozentualen Anteile verschiedener Keimarten an der Gruppe der häufigsten Keimgruppen in positiven Blutkulturen der beiden untersuchten Zeiträume dargestellt.

5.8 Gesamtübersicht der Antibiotika-, und Antimykotikaresistenzen ausgewählter Keimarten

5.8.1 Staphylococcus aureus

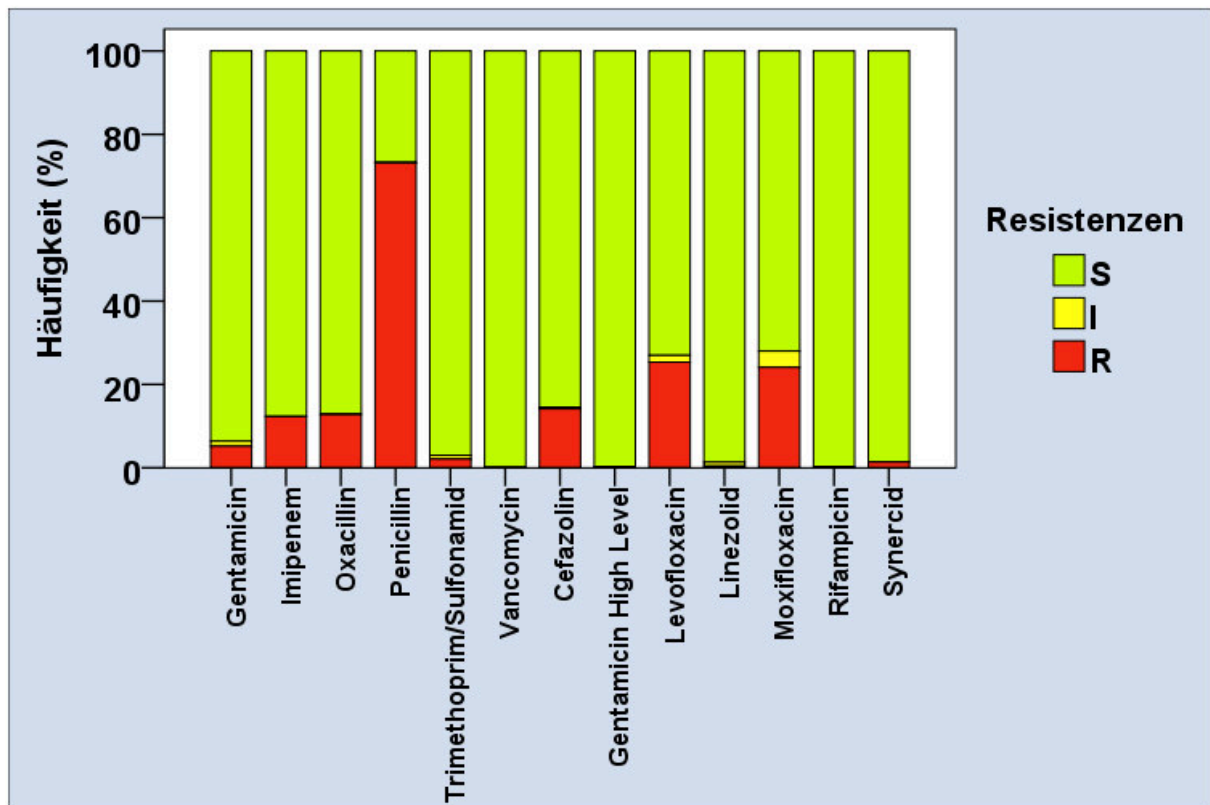


Abb. 12: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Staphylococcus aureus

Bei den Resistenzraten von Staphylococcus aureus ist bemerkenswert, dass die MRSA-Rate insgesamt 12,8 % beträgt. Die höchste Rate einer Antibiotikaresistenz wurde gegenüber Penicillin mit 73,2 % ermittelt, während prinzipiell gegenüber Vancomycin, Linezolid, Synercid und Rifampicin keine Resistenzen vorlagen (Abb. 12, Tab. 10).

Tab. 10: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Staphylococcus aureus

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Gentamicin	n	1027	13	57	1097
	%	93,6%	1,2%	5,2%	100%
Imipenem	n	827	0	116	943
	%	87,7%	0%	12,3%	100%
Oxacillin	n	956	0	140	1096
	%	87,2%	0%	12,8%	100%
Penicillin	n	294	1	804	1099
	%	26,8%	0,1%	73,2%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	1060	10	23	1093
	%	97%	0,9%	2,1%	100%
Vancomycin	n	1099	0	0	1099
	%	100%	0%	0%	100%
Cefazolin	n	551	3	91	645
	%	85,4%	0,5%	14,1%	100%
Gentamicin High Level	n	384	0	1	385
	%	99,7%	0%	0,3%	100%
Levofloxacin	n	620	14	215	849
	%	73%	1,6%	25,3%	100%
Linezolid	n	759	7	3	769
	%	98,7%	0,9%	0,4%	100%
Moxifloxacin	n	553	30	185	768
	%	72%	3,9%	24,1%	100%
Rifampicin	n	764	0	2	766
	%	99,7%	0%	0,3%	100%
Synercid	n	437	0	6	443
	%	98,6%	0%	1,4%	100%
Gesamt	n	9331	78	1643	11052
	%	84,4%	0,7%	14,9%	100%

5.8.2 Staphylococcus epidermidis und koagulasenegative Staphylokokken

Staphylococcus epidermidis

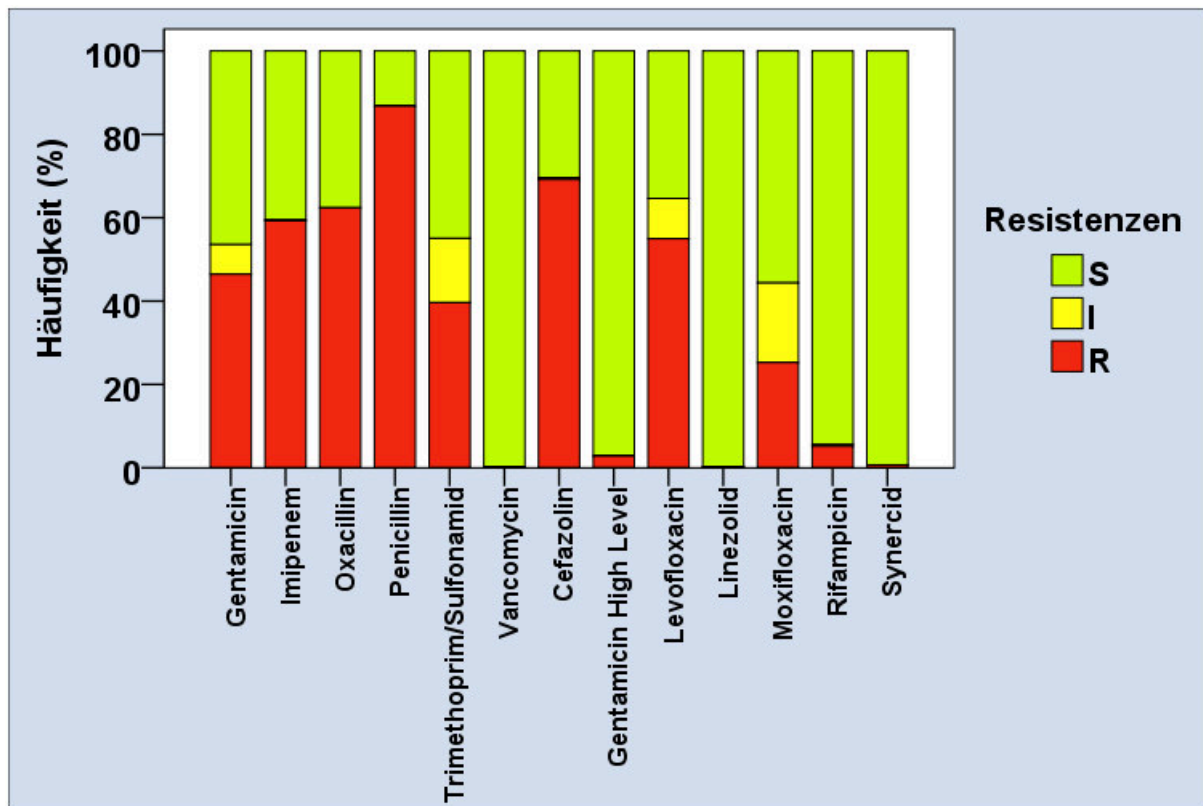


Abb. 13: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Staphylococcus epidermidis

In Abb. 13, 14 und Tab. 11, 12 war auffällig, dass am häufigsten eine Resistenz gegenüber Penicillin mit 82,1 % vorlag, gegenüber Oxacillin wurden Resistenzraten von 64,8 % ermittelt. Dem gegenüber konnten bei Vancomycin, Linezolid und Synercid keine Resistenzen ermittelt werden.

Koagulasenegative Staphylokokken

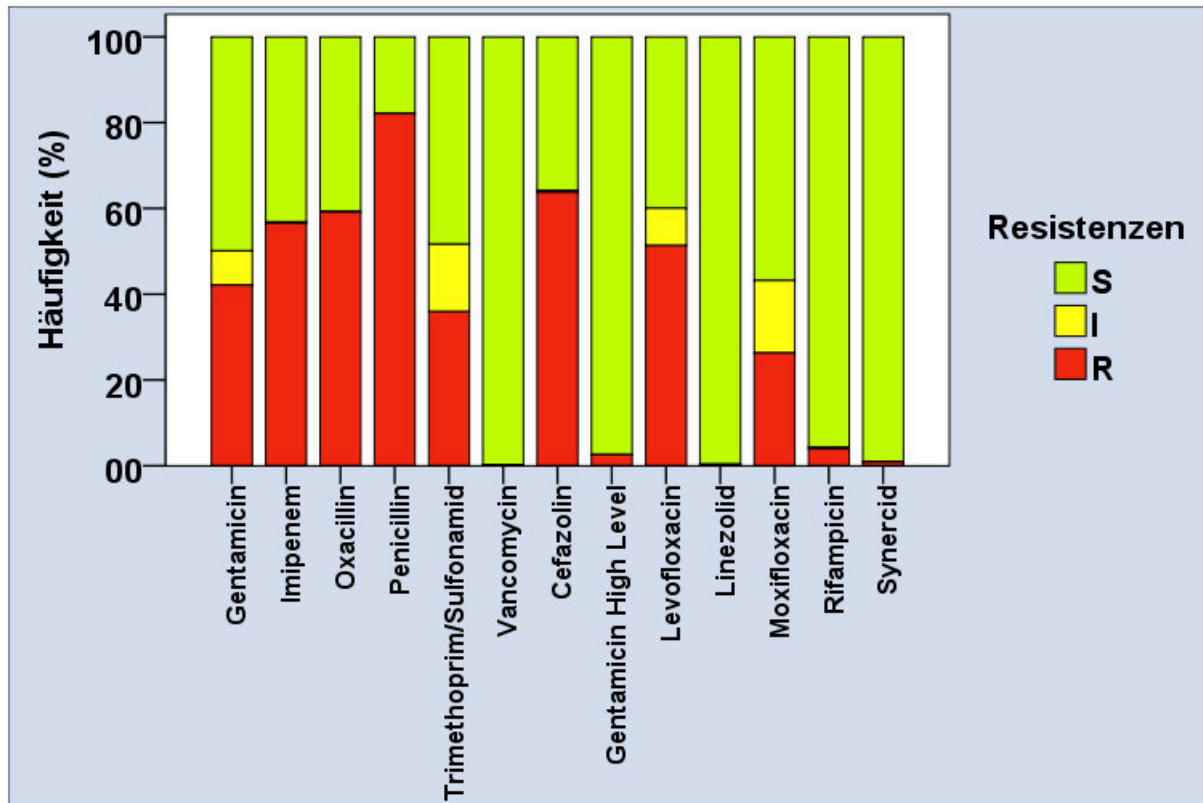


Abb. 14: Resistenzen gegenüber versch. Antibiotika bei koagulaseneg. Staphylokokken

Tab. 11: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Staph. epidermidis

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Gentamicin	n	1548	237	1547	3332
	%	46,5%	7,1%	46,4%	100%
Imipenem	n	1166	8	1706	2880
	%	40,5%	0,3%	59,2%	100%
Oxacillin	n	1255	0	2082	3337
	%	37,6%	0%	62,4%	100%
Penicillin	n	442	0	2897	3339
	%	13,2%	0%	86,8%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	1494	511	1318	3323
	%	45%	15,4%	39,7%	100%
Vancomycin	n	3326	9	2	3337
	%	99,7%	0,3%	0,1%	100%
Cefazolin	n	500	8	1139	1647
	%	30,4%	0,5%	69,2%	100%
Gentamicin High Level	n	865	0	25	890
	%	97,2%	0%	2,8%	100%
Levofloxacin	n	857	235	1332	2424
	%	35,4%	9,7%	55%	100%
Linezolid	n	2037	1	5	2043
	%	99,7%	0%	0,2%	100%
Moxifloxacin	n	1141	391	518	2050
	%	55,7%	19,1%	25,3%	100%
Rifampicin	n	1930	9	106	2045
	%	94,4%	0,4%	5,2%	100%
Synercid	n	1068	0	7	1075
	%	99,3%	0%	0,7%	100%
Gesamt	n	17629	1409	12684	31722
	%	55,6%	4,4%	40%	100%

Tab.12: Resistenzen gegenüber versch. Antibiotika bei koagulaseneg. Staphylokokken

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Gentamicin	n	2212	354	1867	4433
	%	49,9%	8%	42,1%	100%
Imipenem	n	1635	10	2143	3788
	%	43,2%	0,3%	56,6%	100%
Oxacillin	n	1811	0	2625	4436
	%	40,8%	0%	59,2%	100%
Penicillin	n	794	0	3644	4438
	%	17,9%	0%	82,1%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	2138	694	1590	4422
	%	48,3%	15,7%	36%	100%
Vancomycin	n	4424	10	3	4437
	%	99,7%	0,2%	0,1%	100%
Cefazolin	n	839	9	1492	2340
	%	35,9%	0,4%	63,8%	100%
Gentamicin High Level	n	1243	0	33	1276
	%	97,4%	0%	2,6%	100%
Levofloxacin	n	1322	288	1697	3307
	%	40%	8,7%	51,3%	100%
Linezolid	n	2911	3	8	2922
	%	99,6%	0,1%	0,3%	100%
Moxifloxacin	n	1663	494	771	2928
	%	56,8%	16,9%	26,3%	100%
Rifampicin	n	2797	11	115	2923
	%	95,7%	0,4%	3,9%	100%
Synercid	n	1506	1	14	1521
	%	99%	0,1%	0,9%	100%
Gesamt	n	25295	1874	16002	43171
	%	58,6%	4,3%	37,1%	100%

5.8.3 Enterococcus faecalis

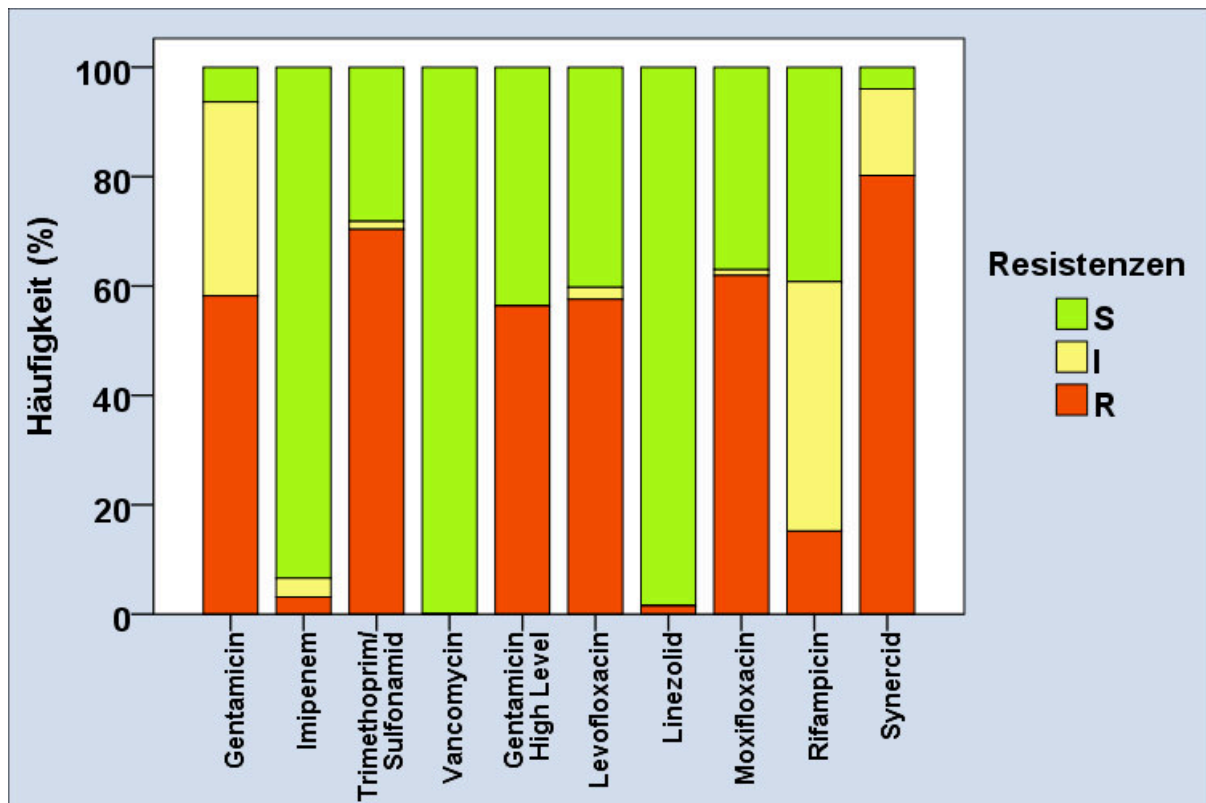


Abb.15: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Enterococcus faecalis

Bei dem Bakterium *E. faecalis*, dargestellt in Abb. 15 und Tab. 13, wurde Synercid und Trimethoprim / Sulfonamid mit den höchsten Resistenzraten ermittelt (80,2 % - 70,4 %). Bei Vancomycin und Linezolid wurden nahezu keine Resistenzen nachgewiesen.

Tab.13: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Enterococcus faecalis

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Gentamicin	n	7	39	64	110
	%	6,4%	35,5%	58,2%	100%
Imipenem	n	327	12	11	350
	%	93,4%	3,4%	3,1%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	137	7	342	486
	%	28,2%	1,4%	70,4%	100%
Vancomycin	n	486	0	0	486
	%	100%	0%	0%	100%
Gentamicin High Level	n	158	0	204	362
	%	43,6%	0%	56,4%	100%
Levofloxacin	n	109	6	156	271
	%	40,2%	2,2%	57,6%	100%
Linezolid	n	388	0	6	394
	%	98,5%	0%	1,5%	100%
Moxifloxacin	n	138	4	231	373
	%	37,0%	1,1%	61,9%	100%
Rifampicin	n	98	114	38	250
	%	39,2%	45,6%	15,2%	100%
Synercid	n	8	32	162	202
	%	4,0%	15,8%	80,2%	100%
Gesamt	n	1856	214	1214	3284
	%	56,5%	6,5%	37%	100%

5.8.4 Enterococcus faecium

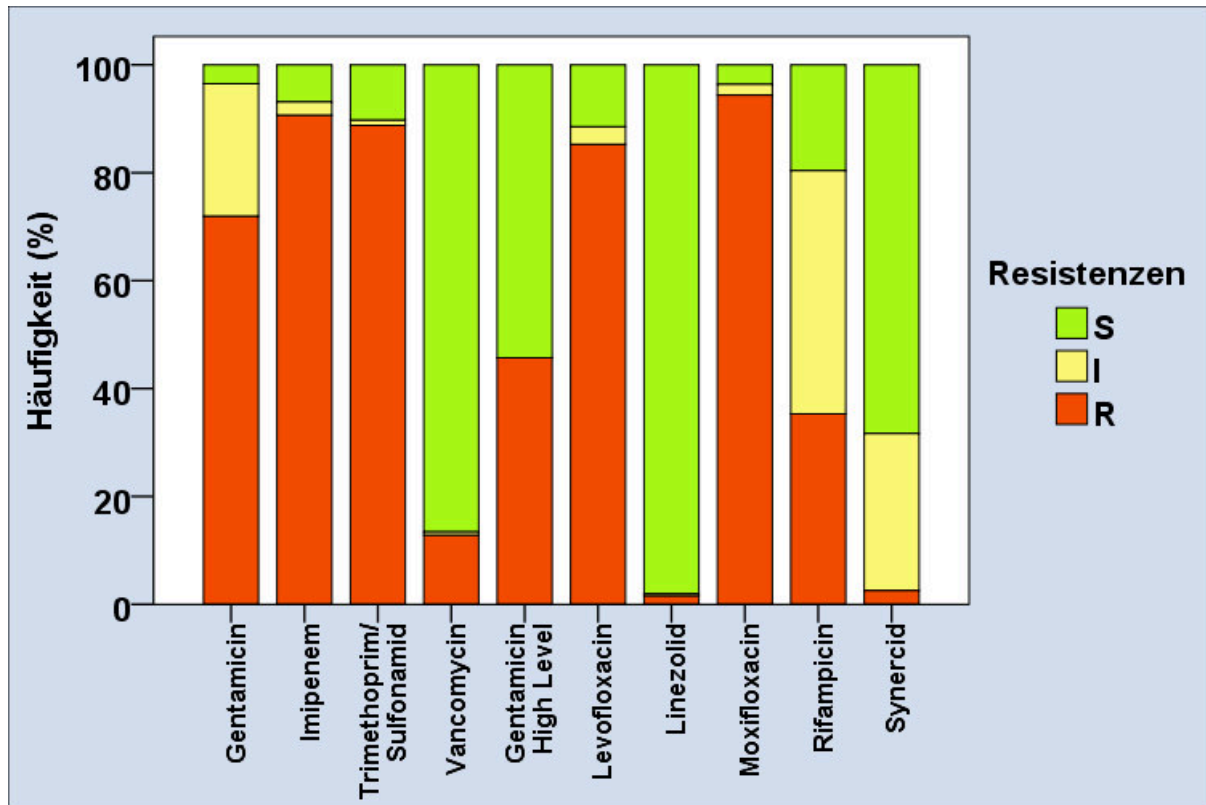


Abb.16: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Enterococcus faecium

In Abb. 16 und Tab. 14 wird deutlich, dass Enterococcus faecium die häufigsten Resistenzen zwischen ca. 94 % - 72 % bei Moxifloxacin, Imipenem, Trimethoprim / Sulfonamid, Levofloxacin und Gentamicin aufzeigte. Linezolid zeigte eine gute Empfindlichkeit.

Tab.14: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Enterococcus faecium*

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Gentamicin	n %	2 3,5%	14 24,6%	41 71,9%	57 100%
Imipenem	n %	11 6,9%	4 2,5%	145 90,6%	160 100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n %	32 10,3%	3 1%	277 88,8%	312 100%
Vancomycin	n %	271 86,6%	2 0,6%	40 12,8%	313 100%
Gentamicin High Level	n %	133 54,3%	0 0%	112 45,7%	245 100%
Levofloxacin	n %	14 11,5%	4 3,3%	104 85,2%	122 100%
Linezolid	n %	253 98,1%	1 0,4%	4 1,6%	258 100%
Moxifloxacin	n %	9 3,6%	5 2,0%	236 94,4%	250 100%
Rifampicin	n %	20 19,6%	46 45,1%	36 35,3%	102 100%
Synercid	n %	54 68,4%	23 29,1%	2 2,5%	79 100%
Gesamt	n %	799 42,1%	102 5,4%	997 52,5%	1898 100%

5.8.5 Escherichia coli

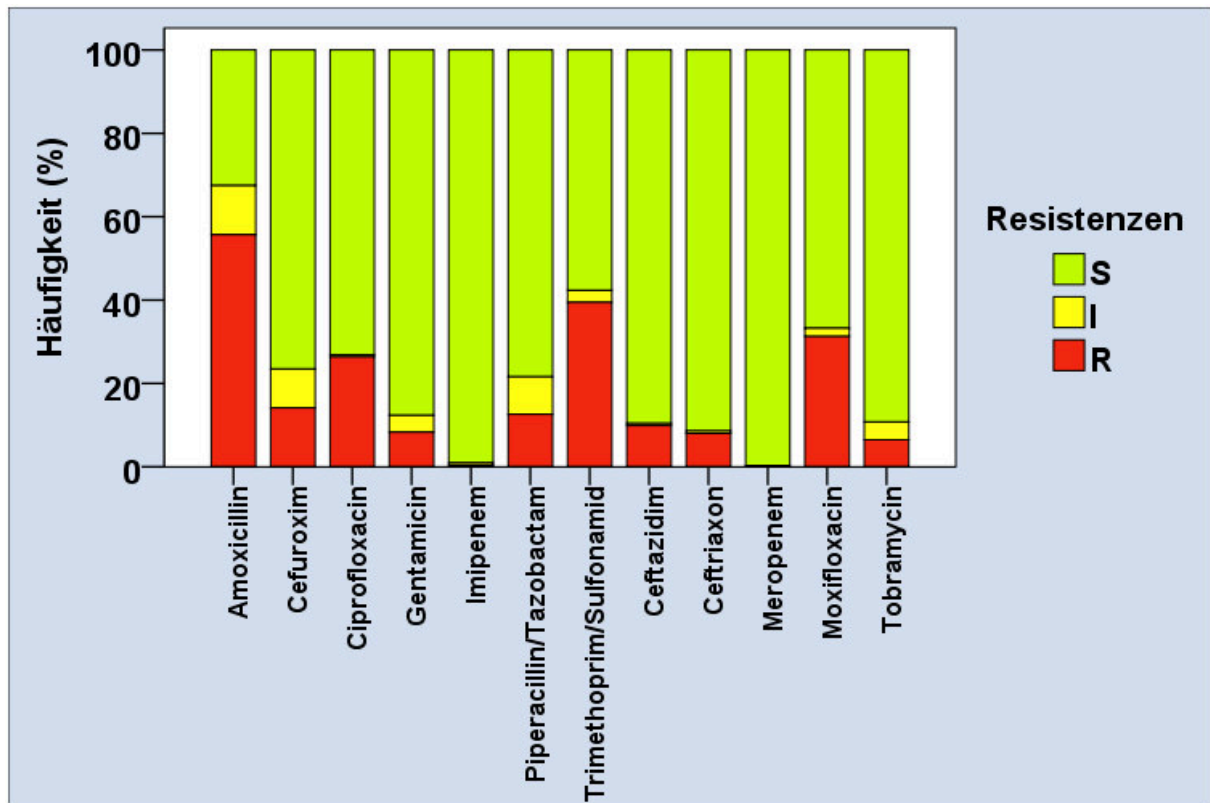


Abb. 17: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Escherichia coli*

Wie in Abb. 17 und Tab. 15 dokumentiert, wurden keine Resistenzen von *E. coli* gegenüber Imipenem gefunden, im Gegensatz ergab die Testung gegen Amoxicillin von 55,7 % eine hohe Resistenzrate.

Tab. 15: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Escherichia coli

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	373	135	638	1146
	%	32,5%	11,8%	55,7%	100%
Cefuroxim	n	871	106	161	1138
	%	76,5%	9,3%	14,1%	100%
Ciprofloxacin	n	837	6	302	1145
	%	73,1%	0,5%	26,4%	100%
Gentamicin	n	1002	46	95	1143
	%	87,7%	4,0%	8,3%	100%
Imipenem	n	1134	7	4	1145
	%	99,0%	0,6%	0,3%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	898	103	144	1145
	%	78,4%	9%	12,6%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	660	33	452	1145
	%	57,6%	2,9%	39,5%	100%
Ceftazidim	n	1024	6	113	1143
	%	89,6%	0,5%	9,9%	100%
Ceftriaxon	n	1337	9	117	1463
	%	91,4%	0,6%	8%	100%
Meropenem	n	1144	3	0	1147
	%	99,7%	0,3%	0%	100%
Moxifloxacin	n	583	17	273	873
	%	66,8%	1,9%	31,3%	100%
Tobramycin	n	1019	49	74	1142
	%	89,2%	4,3%	6,5%	100%
Gesamt	n	10882	520	2373	13775
	%	79,0%	3,8%	17,2%	100%

5.8.6 Klebsiella species

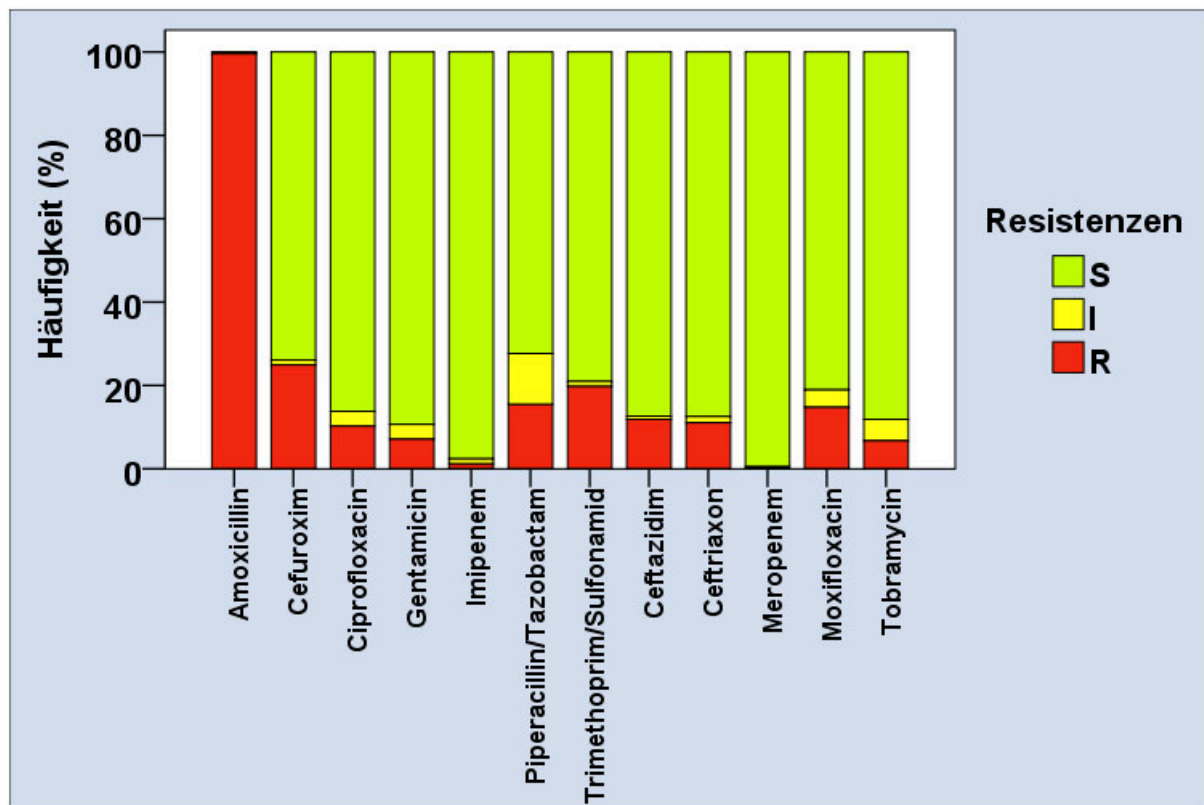


Abb. 18: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Klebsiella sp.

In Abb. 18 und Tab. 16 fiel bei Klebsiella sp. eine massive Resistenz von 99,6 % gegenüber Amoxicillin auf. Nahezu volle Wirksamkeit zeigte Imipenem und Meropenem mit nachgewiesenen Resistenzen in 1,2 % und 0,4 % der Fälle.

Tab. 16: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Klebsiella sp.

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	0	1	252	253
	%	0%	0,4%	99,6%	100%
Cefuroxim	n	187	3	63	253
	%	73,9%	1,2%	24,9%	100%
Ciprofloxacin	n	219	9	26	254
	%	86,2%	3,5%	10,2%	100%
Gentamicin	n	226	9	18	253
	%	89,3%	3,6%	7,1%	100%
Imipenem	n	248	3	3	254
	%	97,6%	1,2%	1,2%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	183	31	39	253
	%	72,3%	12,3%	15,4%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	200	3	50	253
	%	79,1%	1,2%	19,8%	100%
Ceftazidim	n	221	2	30	253
	%	87,4%	0,8%	11,9%	100%
Ceftriaxon	n	293	5	37	335
	%	87,5%	1,5%	11%	100%
Meropenem	n	252	0	1	253
	%	99,6%	0%	0,4%	100%
Moxifloxacin	n	154	8	28	190
	%	81,1%	4,2%	14,7%	100%
Tobramycin	n	223	13	17	253
	%	88,1%	5,1%	6,7%	100%
Gesamt	n	2406	87	564	3057
	%	78,7%	2,8%	18,4%	100%

5.8.7 Enterobacter species

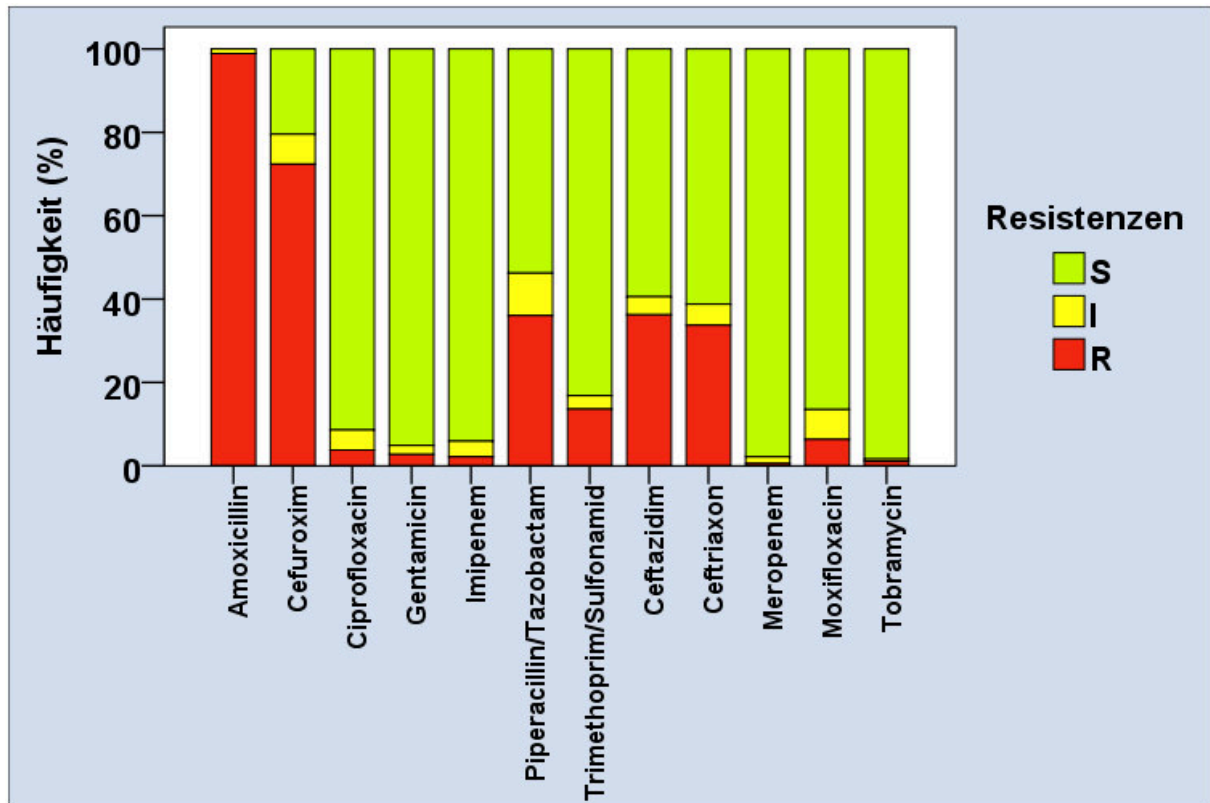


Abb. 19: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Enterobacter sp.

Wie in Abb. 19 und Tab. 17 aufgeführt, wies die Enterobacter sp. bei Amoxicillin die höchste Resistenz mit nahezu 99 % auf. Nahezu keine Resistenzen wurden bei Tobramycin und Meropenem 1,1 % - 0,5 % nachgewiesen.

Tab. 17: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei Enterobacter sp.

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	0	2	182	184
	%	0%	1,1%	98,9%	100%
Cefuroxim	n	37	13	131	181
	%	20,4%	7,2%	72,4%	100%
Ciprofloxacin	n	170	9	7	186
	%	91,4%	4,8%	3,8%	100%
Gentamicin	n	176	4	5	185
	%	95,1%	2,2%	2,7%	100%
Imipenem	n	176	7	4	187
	%	94,1%	3,7%	2,1%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	100	19	67	186
	%	53,8%	10,2%	36,0%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	153	6	25	184
	%	83,2%	3,3%	13,6%	100%
Ceftazidim	n	110	8	67	185
	%	59,5%	4,3%	36,2%	100%
Ceftriaxon	n	158	13	87	258
	%	61,2%	5%	33,7%	100%
Meropenem	n	183	3	1	187
	%	97,9%	1,6%	0,5%	100%
Moxifloxacin	n	109	9	8	126
	%	86,5%	7,1%	6,3%	100%
Tobramycin	n	183	1	2	186
	%	98,4%	0,5%	1,1%	100%
Gesamt	n	1555	94	586	2235
	%	69,6%	4,2%	26,2%	100%

5.8.8 Proteus – Providentia – Gruppe

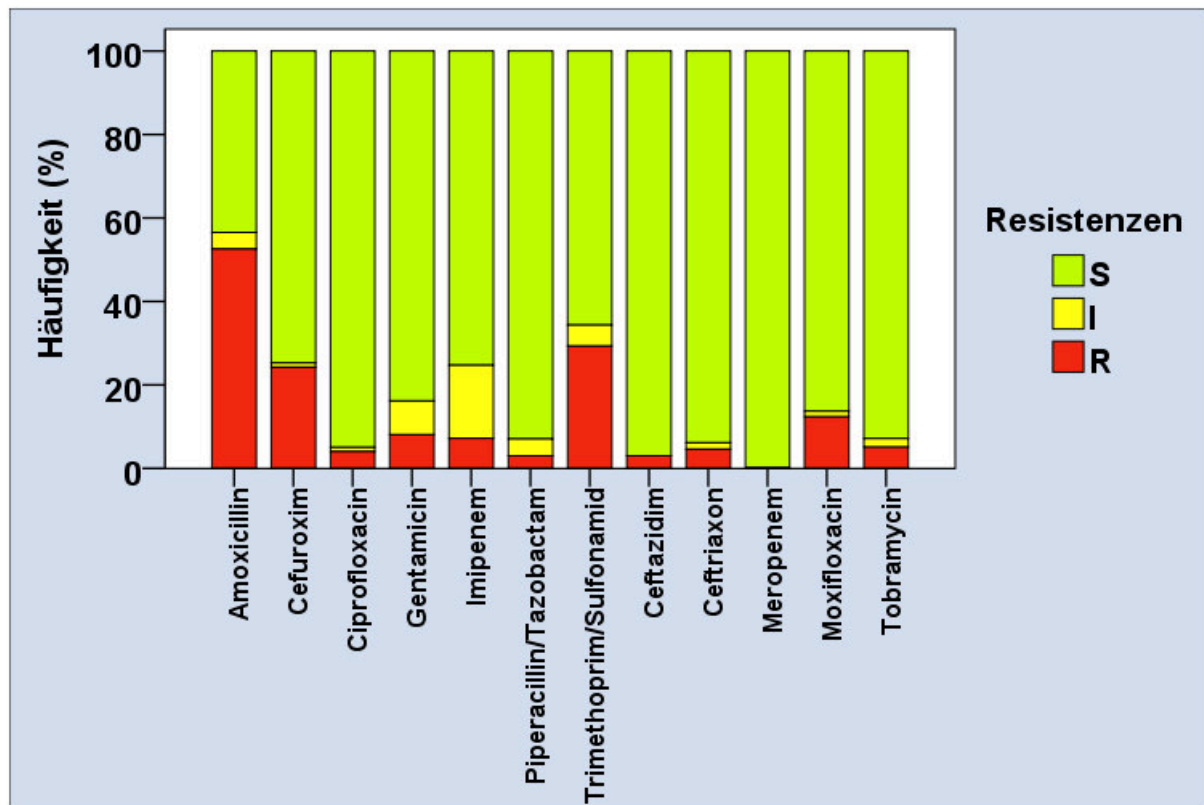


Abb. 20: Resistenzen geg. verschiedener Antibiotika bei Proteus - Providencia - Gruppe

Wie in Abb. 20 und Tab. 18 aufgeführt, zeigte die Proteus – Providencia - Gruppe die höchste Resistenz bei Amoxicillin mit 52,2 %. Volle Wirksamkeit mit 0 % Resistenz lag bei Meropenem vor.

Tab. 18: Resistenzen geg. verschiedener Antibiotika bei Proteus – Providencia - Gruppe

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	43	4	52	99
	%	43,4%	4%	52,5%	100%
Cefuroxim	n	74	1	24	99
	%	74,7%	1%	24,2%	100%
Ciprofloxacin	n	94	1	4	99
	%	94,9%	1%	4%	100%
Gentamicin	n	83	8	8	99
	%	83,8%	8,1%	8,1%	100%
Imipenem	n	73	17	7	97
	%	75,3%	17,5%	7,2%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	92	4	3	99
	%	92,9%	4%	3%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	65	5	29	99
	%	65,7%	5,1%	29,3%	100%
Ceftazidim	n	96	0	3	99
	%	97%	0%	3,0%	100%
Ceftriaxon	n	122	2	6	130
	%	93,8%	1,5%	4,6%	100%
Meropenem	n	99	0	0	99
	%	100%	0%	0%	100%
Moxifloxacin	n	63	1	9	73
	%	86,3%	1,4%	12,3%	100%
Tobramycin	n	91	2	5	98
	%	92,9%	2%	5,1%	100%
Gesamt	n	995	45	150	1190
	%	83,6%	3,8%	12,6%	100%

5.8.9 Pseudomonas aeruginosa

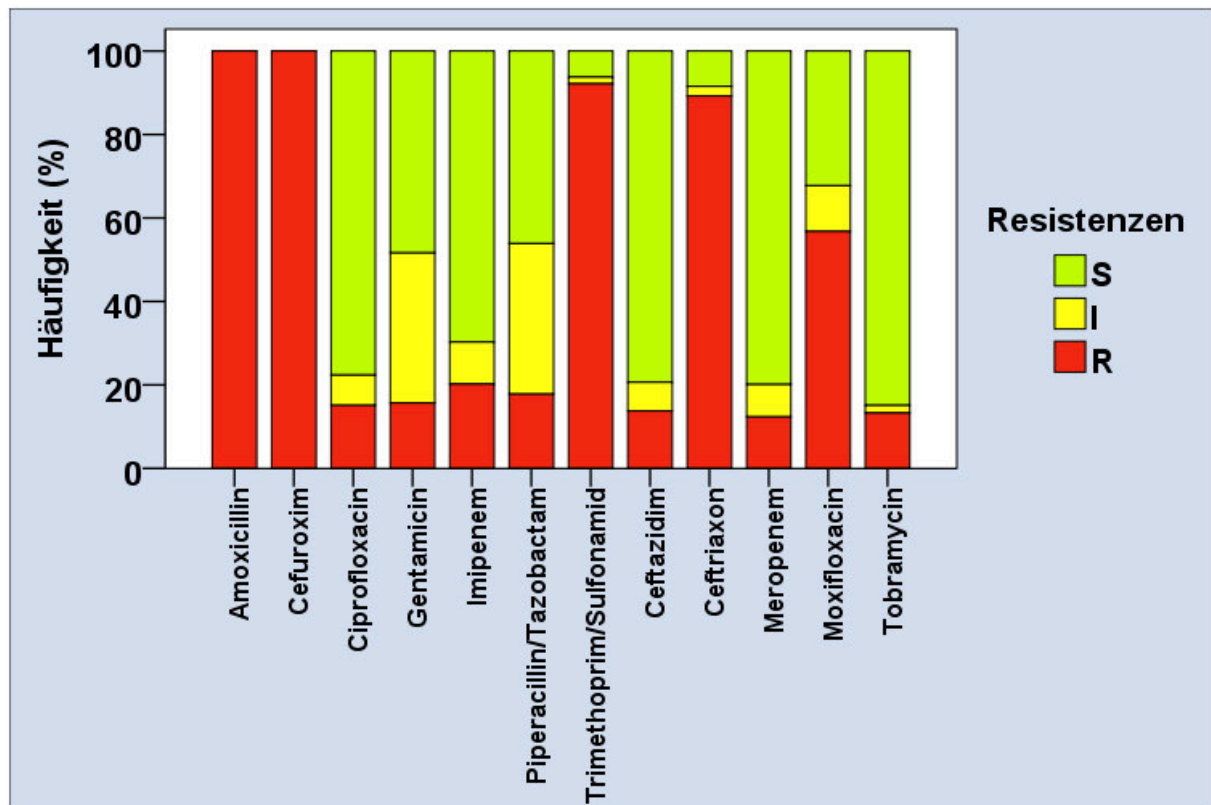


Abb. 21: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Pseudomonas aeruginosa*

Bei *Pseudomonas aeruginosa* wurden Resistenzen von 100 % bei Amoxicillin und Cefuroxim dokumentiert. Die wenigsten Resistenzen wurden bei Meropenem mit 12,3 % gefunden, was in Abb. 21 und Tab. 19 grafisch dargestellt und aufgeführt ist.

Tab. 19: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	0	0	65	65
	%	0%	0%	100%	100%
Cefuroxim	n	0	0	65	65
	%	0%	0%	100%	100%
Ciprofloxacin	n	170	16	33	219
	%	77,6%	7,3%	15,1%	100%
Gentamicin	n	105	78	34	217
	%	48,4%	35,9%	15,7%	100%
Imipenem	n	152	22	44	218
	%	69,7%	10,1%	20,2%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	101	79	39	219
	%	46,1%	36,1%	17,8%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	4	1	59	64
	%	6,3%	1,6%	92,2%	100%
Ceftazidim	n	173	15	30	218
	%	79,4%	6,9%	13,8%	100%
Ceftriaxon	n	11	3	116	130
	%	8,5%	2,3%	89,2%	100%
Meropenem	n	175	17	27	219
	%	79,9%	7,8%	12,3%	100%
Moxifloxacin	n	50	17	88	155
	%	32,3%	11,0%	56,8%	100%
Tobramycin	n	186	4	29	219
	%	84,9%	1,8%	13,2%	100%
Gesamt	n	1127	252	629	2008
	%	56,1%	12,5%	31,3%	100%

5.8.10 Acinetobacter baumannii

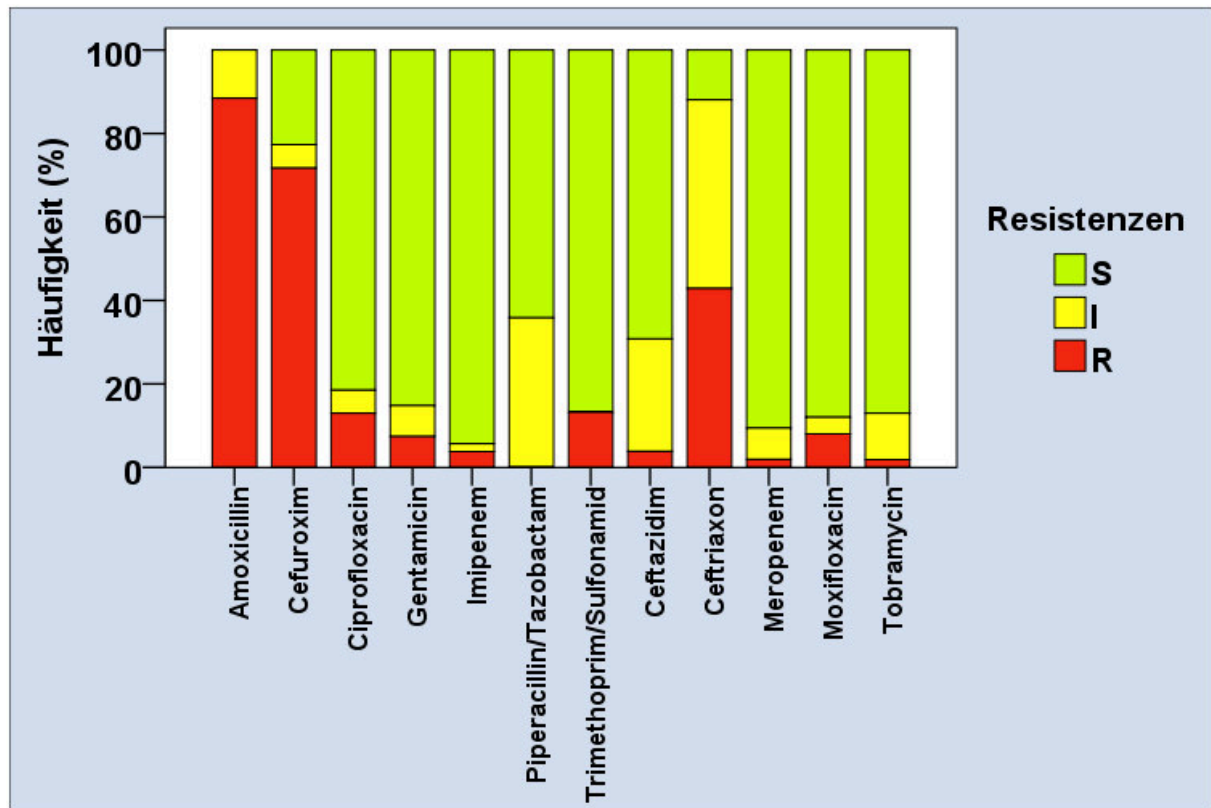


Abb. 22: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii zeigte bei Amoxicillin seine stärkste Resistenz mit 88,5 %. im Gegensatz ergab die Testung gegen Piperacillin/Tazobactam einen Resistenzanteil von 0 % (Abb. 22 und Tab. 20).

Tab. 20: Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika bei *Acinetobacter baumannii*

Antibiotika		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amoxicillin	n	0	6	46	52
	%	0%	11,5%	88,5%	100%
Cefuroxim	n	12	3	38	53
	%	22,6%	5,7%	71,7%	100%
Ciprofloxacin	n	44	3	7	54
	%	81,5%	5,6%	13%	100%
Gentamicin	n	46	4	4	54
	%	85,2%	7,4%	7,4%	100%
Imipenem	n	50	1	2	53
	%	94,3%	1,9%	3,8%	100%
Piperacillin/ Tazobactam	n	34	19	0	53
	%	64,2%	35,8%	0%	100%
Trimethoprim/ Sulfonamid	n	46	0	7	53
	%	86,8%	0%	13,2%	100%
Ceftazidim	n	36	14	2	52
	%	69,2%	26,9%	3,8%	100%
Ceftriaxon	n	10	38	36	84
	%	11,9%	45,2%	42,9%	100%
Meropenem	n	48	4	1	53
	%	90,6%	7,5%	1,9%	100%
Moxifloxacin	n	22	1	2	25
	%	88%	4%	8%	100%
Tobramycin	n	47	6	1	54
	%	87%	11,1%	1,9%	100%
Gesamt	n	395	99	146	640
	%	61,7%	15,5%	22,8%	100%

5.8.11 Candida albicans

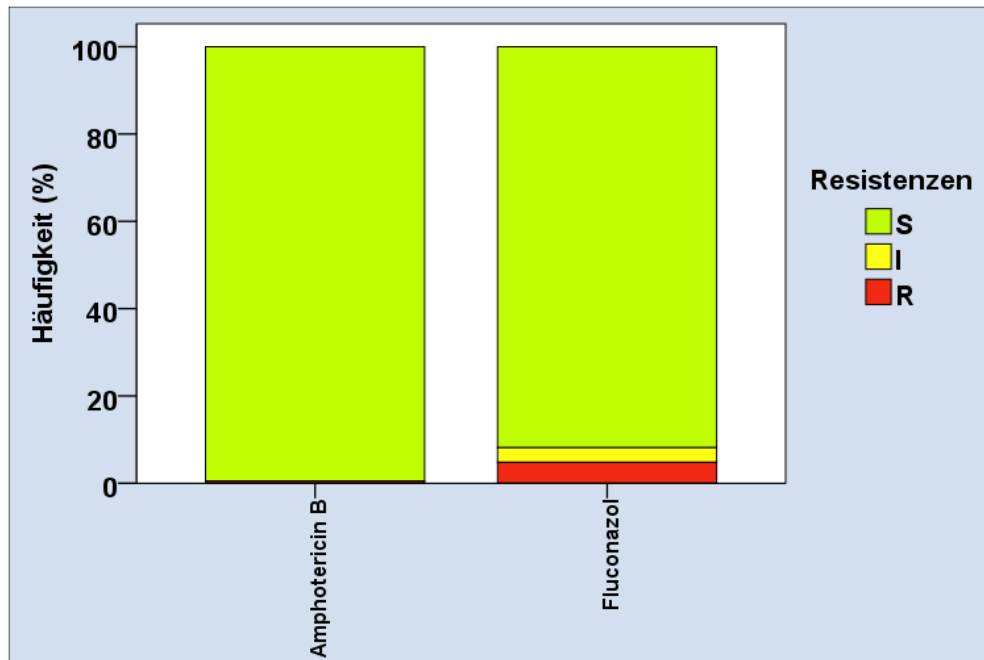


Abb. 23: Resistenzen gegenüber verschiedener Antimykotika bei Candida albicans

Wie in Abb. 23 und Tab. 21 aufgezeigt, erreichte der Pilz Candida albicans eine Resistenz von 4,8 % gegenüber Fluconazol. Während Amphotericin B nahezu keine Resistenzen mit 0,5 % aufwies.

Tab. 21: Resistenzen gegenüber verschiedener Antimykotika bei Candida albicans

Wirkstoff		Resistenzen			Gesamt
		S	I	R	
Amphotericin B	n	209	0	1	210
	%	99,5%	0%	0,5%	100%
Fluconazol	n	191	7	10	208
	%	91,8%	3,4%	4,8%	100%
Gesamt	n	400	7	11	418
	%	95,7%	1,7%	2,6%	100%

5.9 Resistenzvergleich bei ausgewählten Keimarten in beiden Untersuchungszeiträumen

5.9.1 *S. aureus* und Oxacillin

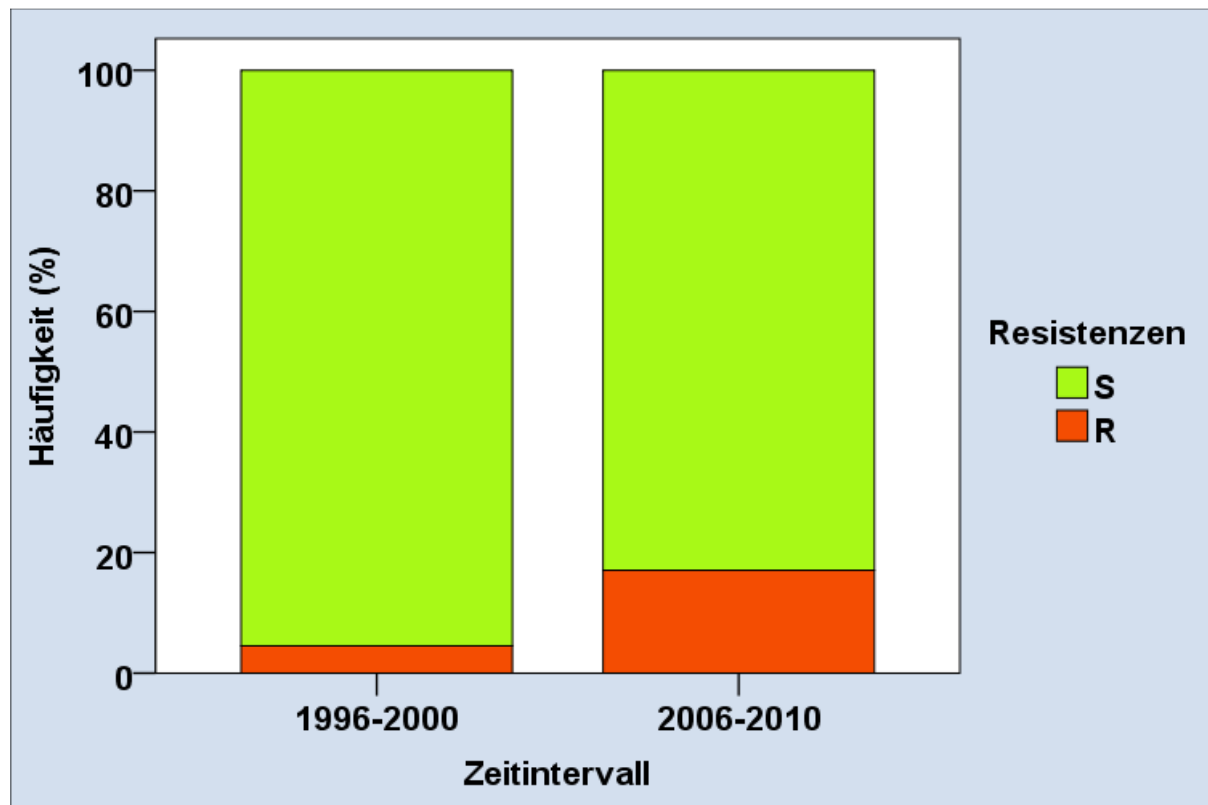


Abb. 24: Resistenz von *S. aureus* gegenüber Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Tab. 22: Resistenz von *S. aureus* gegenüber Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	95,5%	82,9%	87,2%
R %	4,5%	17,1%	12,8%

Aus Abb. 24 und Tab. 22 ist ersichtlich, dass der Anteil von MRSA in den positiven Blutkulturen im zweiten Untersuchungszeitraum deutlich angestiegen ist. Vor dem Jahr 2000 betrug er 4,5 % und nach dem Jahr 2006 17,1 %.

5.9.2 S. epidermidis / Koagulasenegative Staphylokokken und Oxacillin

S.epidermidis

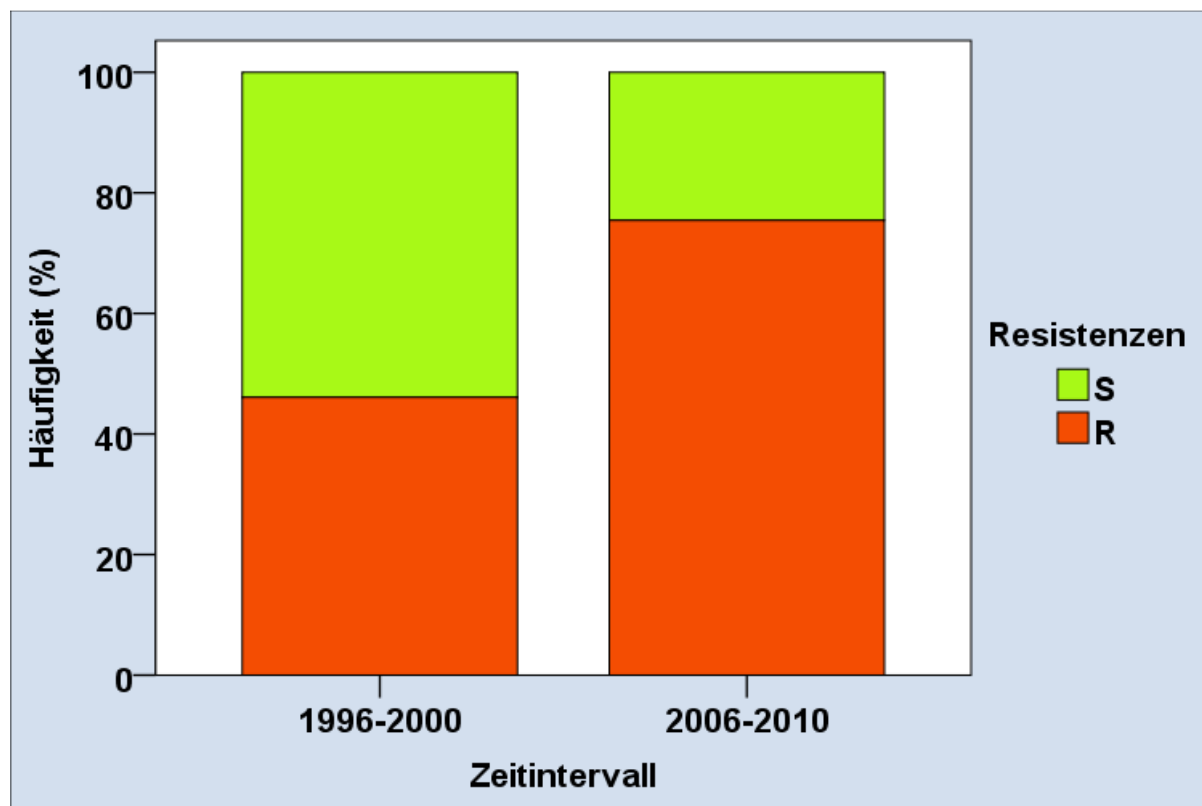


Abb. 25: Resistenzen von S. epidermidis gegenüber Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Tab. 23: Resistenzen von S. epidermidis gegenüber Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	53,9%	24,6%	37,5%
R %	46,1%	75,4%	62,5%

Koagulasenegative Staphylokokken

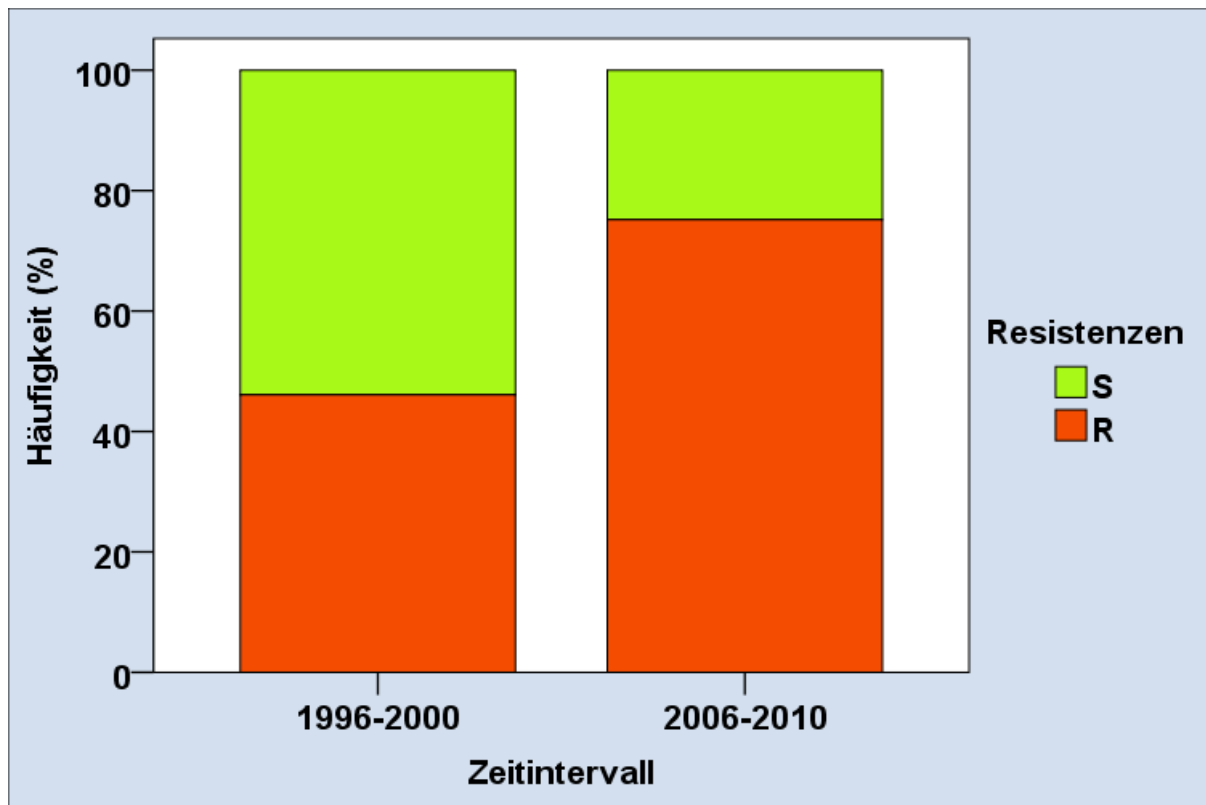


Abb. 26: Resistenzen von KNS gegen Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Tab. 24: Resistenzen von KNS gegen Oxacillin in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	53,9%	24,8%	37,6%
R %	46,1%	75,2%	62,4%

Wie aus Abb. 25, Tab. 23 und Abb. 26, Tab. 24 ersichtlich ist, kam es bei *S. epidermidis* und KNS im zweiten Untersuchungsintervall zu einem nahezu identisch hohen Anstieg der Oxacillin Resistenz. Bei Blutkulturisolaten dieser Keimgruppe betrug sie in den Jahren 2006 – 2010 mehr als 75 %.

5.9.3 *E. faecalis* und Vancomycin

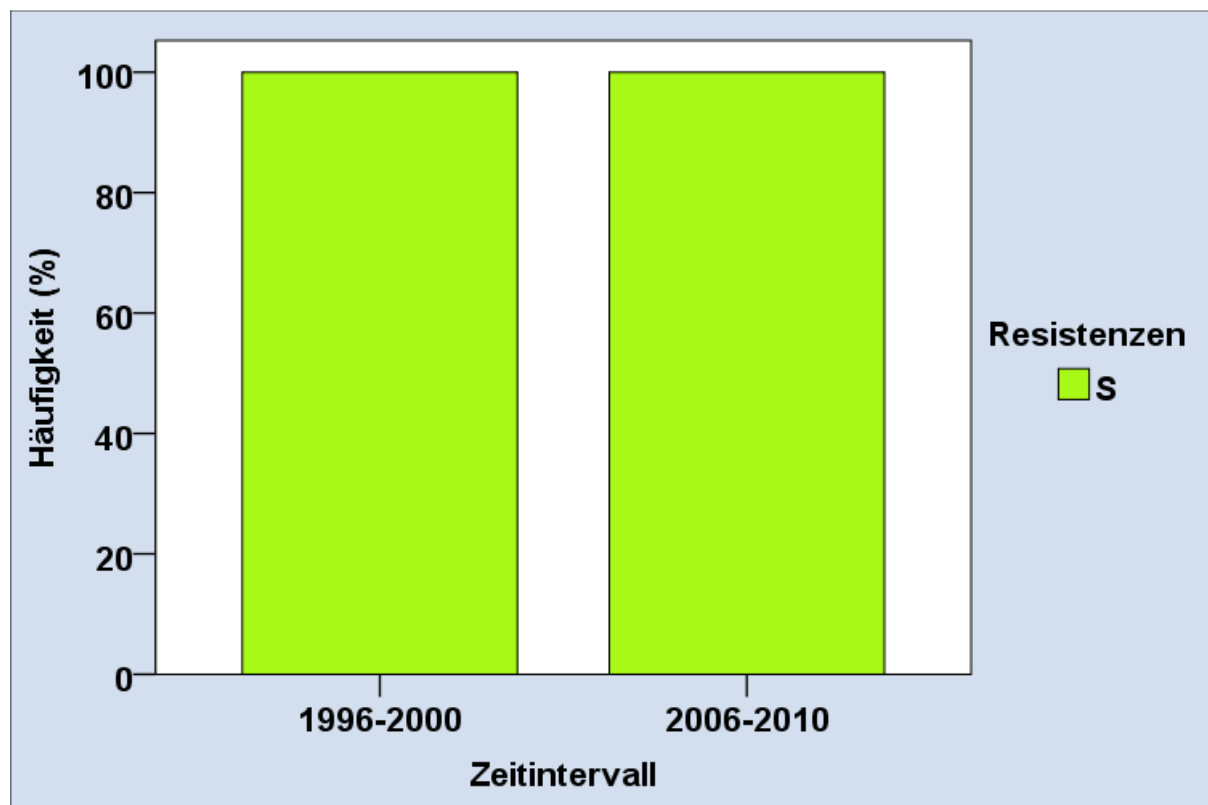


Abb. 27: Resistenzen von *E. faecalis* gegenüber Vancomycin in den beiden Zeitintervallen

Tab. 25: Resistenzen von *E. faecalis* gegenüber Vancomycin in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	100%	100%	100%

Im Gegensatz zu *E. faecium* konnte bei Blutkulturisolaten von *E. faecalis* in beiden Zeitintervallen keine Vancomycinresistenz festgestellt werden (Abb. 27 und Tab. 25).

5.9.4 E. faecium und Vancomycin

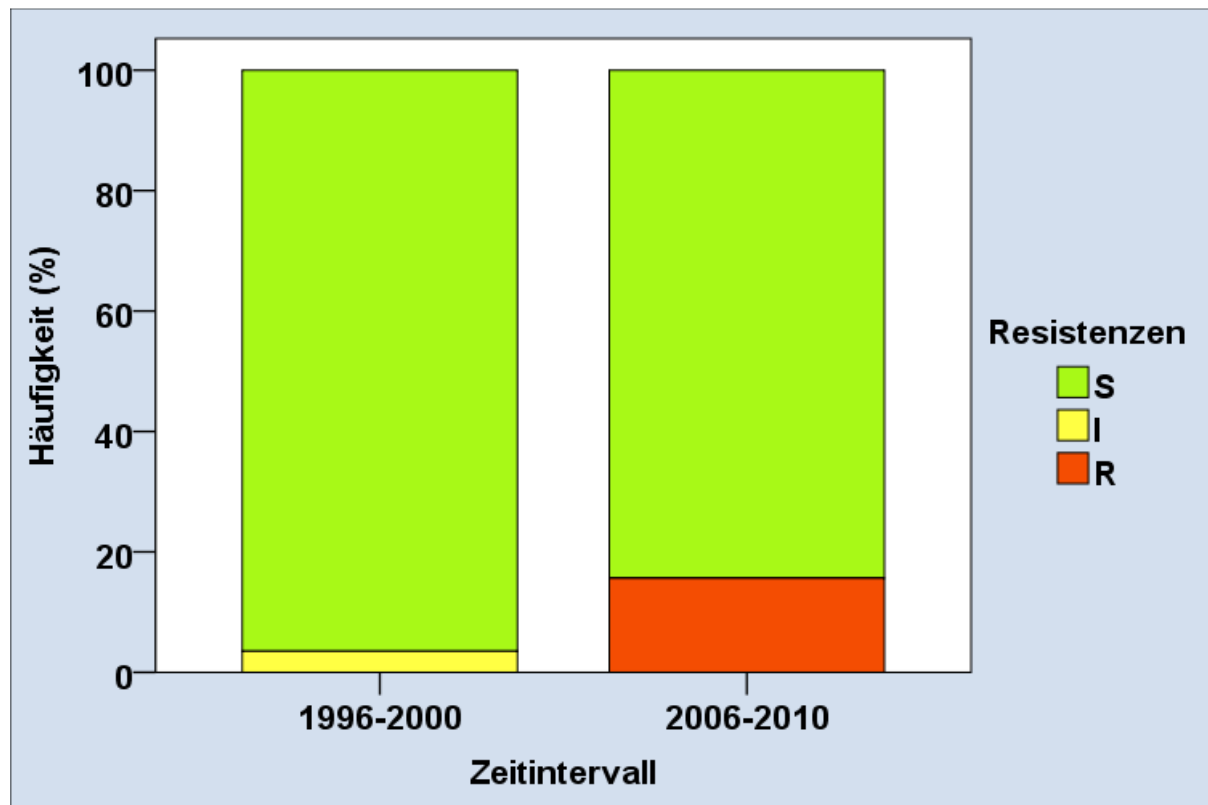


Abb.28: Resistenzen von E. faecium gegenüber Vancomycin in den beiden Zeitintervallen

Tab. 26: Resistenzen von E. faecium gegenüber Vancomycin in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	96,5%	84,4%	86,6%
I %	3,5%	0%	0,6%
R %	0%	15,6%	12,8%

In Abb. 28 und Tab. 26 wird deutlich, dass bei Blutkulturisolaten von E. faecium im ersten Untersuchungsintervall noch keine Vancomycinresistenz festgestellt werden konnte. Dem gegenüber wurde im zweiten Untersuchungsintervall eine Resistenzrate von 15,6 % ermittelt.

5.9.5 E. coli und Ceftazidim

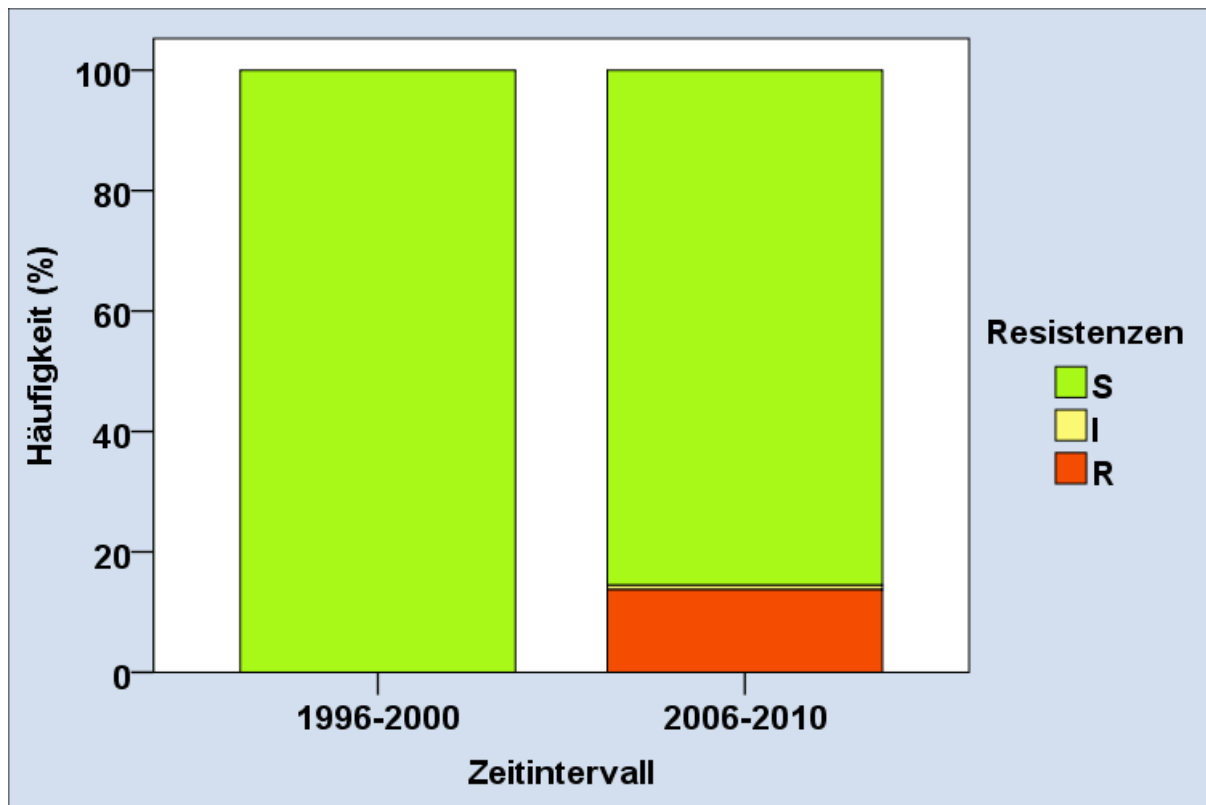


Abb.29: Resistenzen von E. coli gegenüber Ceftazidim in den beiden Zeitintervallen

Tab.27: Resistenzen von E. coli gegenüber Ceftazidim in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten		Zeitintervall		Gesamt
		1996-2000	2006-2010	
S %		100%	85,5%	89,6%
I %		0%	0,7%	0,5%
R %		0%	13,7%	9,9%

Das 3 – Generations - Cephalosporin Ceftazidim, soll als Indikator für das Vorliegen von Extended Spectrum Betalactamases (ESBL) dienen. Aus der Abb. 29 und Tab. 27 wird demzufolge ersichtlich, dass bei Blutkulturisolaten von E. coli im Zeitraum von 1996 - 2000 noch keine ESBL bildenden Stämme gefunden wurden, während ihr Anteil im zweiten Untersuchungsintervall von 2006 – 2010 13,7 % betrug.

5.9.6 Klebsiella sp. und Ceftazidim

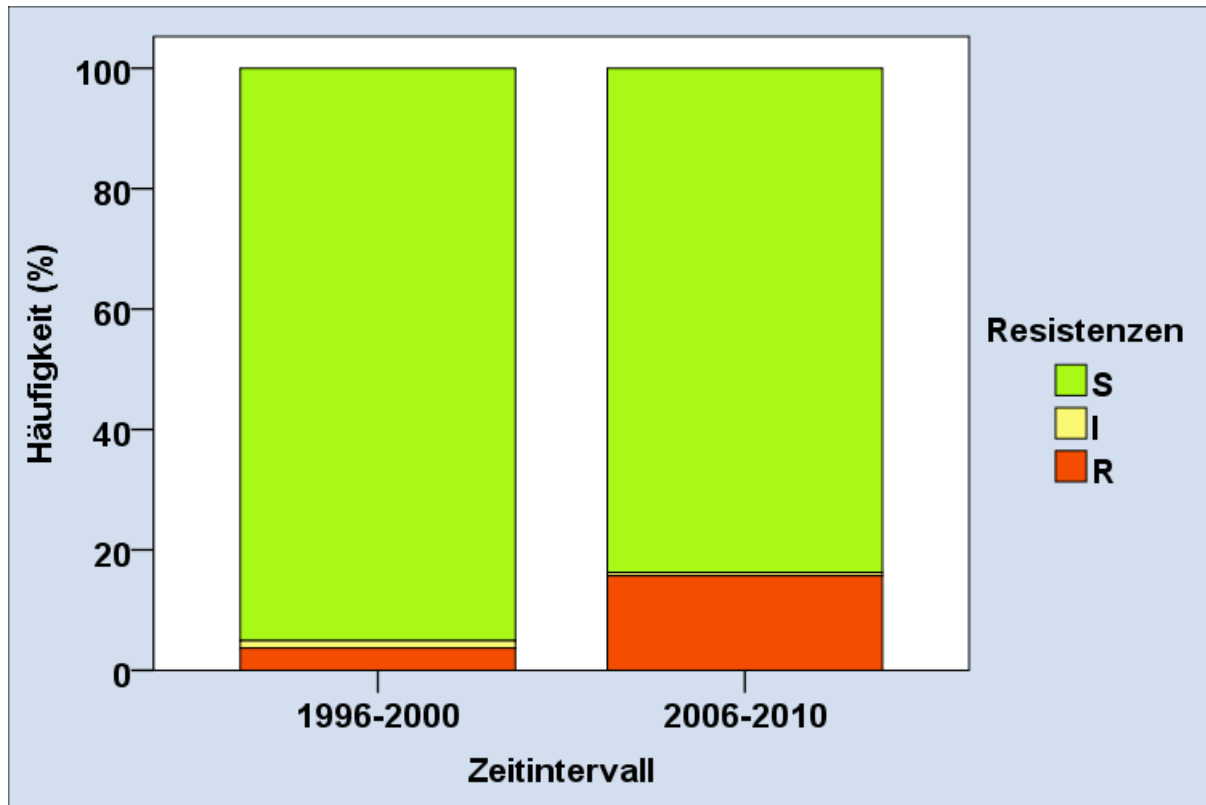


Abb. 30: Resistenzen von Klebsiella sp. gegenüber Ceftazidim in den beiden Zeitintervallen

Tab. 28: Resistenzen von Klebsiella sp. gegenüber Ceftazidim in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten		Zeitintervall		Gesamt
		1996-2000	2006-2010	
S %		95,1%	83,7%	87,3%
I %		1,2%	0,6%	0,8%
R %		3,7%	15,7%	11,9%

Auch hier soll die Ceftazidimresistenz als Indikator für ESBL-Bildung angesehen werden. Demzufolge wird aus der Abb. 30 und der Tab. 28 ersichtlich, dass es bei Blutkulturisolaten von Klebsiellen zu einem Anstieg ESBL - bildender Bakterien von 3,7 % im ersten Untersuchungsintervall 1996 - 2000 auf 15,7 % im zweiten Untersuchungsintervall 2006 - 2010 gekommen ist.

5.9.7 P. aeruginosa und Meropenem

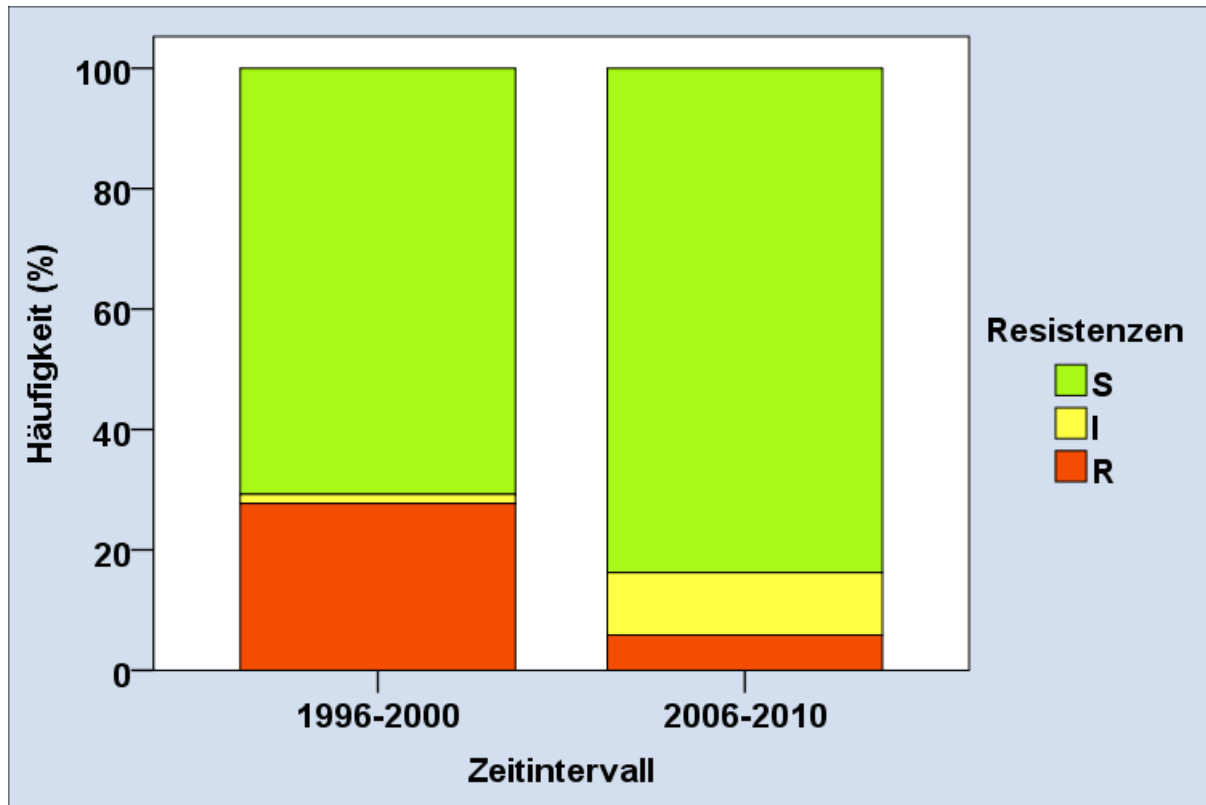


Abb. 31: Resistenzen von P. aeruginosa geg. Meropenem in den beiden Zeitintervallen

Tab. 29: Resistenzen von P. aeruginosa geg. Meropenem in den beiden Zeitintervallen

Resistenzverhalten	Zeitintervall		Gesamt
	1996-2000	2006-2010	
S %	70,8%	83,8%	79,9%
I %	1,5%	10,4%	7,8%
R %	27,7%	5,8%	12,3%

Aus der Abb. 31 und Tab. 29 wird ersichtlich. Dass der Anteil Meropenem - intermediärer Stämme von P. aeruginosa von 1,5 % auf 10 % im ersten Untersuchungsintervall auf 10,4 % im zweiten Untersuchungszeitraum gestiegen ist, gleichzeitig aber sich der Anteil meropenemresistenter Stämme von 27,7 % auf 5,8 % vermindert hat.

6 Diskussion

Gesamtzahl der Blutkulturen pro Jahr

Die Zahl der angelegten Blutkulturen nahm bis zum Jahre 2008 auf annähernd das Doppelte zu, von 1997 mit 31.896 auf 60.265. Dann sankt die Zahl wieder auf 47.993 (Abb.1, Tab.1). Im Jahre 1996 lag noch keine vollständige elektronische Erfassung der eingesendeten Blutkulturen vor.

Einsender

Die Anzahl der angelegten Kulturen der verschiedenen Einsender, die hauptsächlich von den Einrichtungen des UKJ stammen, geben Aufschluss über die Häufigkeit der angelegten Blutkulturen, welche positiv auf Keime getestet wurden. Hierbei wurden für die Einrichtungen der Inneren Medizin (Innere Medizin I, II und III) mehr als die Hälfte $n = 233.502$ angelegt. Hiervon am häufigsten für die Innere Medizin II (Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Abteilung Palliativmedizin) $n = 123.603$. Dies ist auf die dort stationierten immunsupprimierten Patienten zurückzuführen, welche besonders gefährdet und anfällig für Infektionen sind. Auch in einer Studie über nosokomiale Infektionen und die folgende Anwendung von Antibiotika wurde die Innere Medizin als Station mit den häufigsten Patienten untersucht ($n = 15.070$). Jedoch die meisten nosokomialen Infektionen (NI) und der daraus folgende höchste prozentuale Anteil an antibiotischer Behandlung (AB), wurden dort in den Intensivstationen verzeichnet (NI = 18,64 %, AB = 50,5 %). (Behnke et al. 2013). Auch in der vorliegenden Studie wurden am zweithäufigsten, nach der gesamten Inneren Medizin, mit insgesamt $n = 46.647$, für die Intensivtherapie Blutkulturen untersucht. Im Vergleich der beiden Zeiträume ist besonders auffällig, dass manche Stationen, wie die MKG - Chirurgie, Herzchirurgie und Intensivtherapie, massive Zunahmen zu verzeichnen haben. Dies liegt an Änderungen der Stationsbezeichnung und oder fehlender Erfassung im ersten Zeitabschnitt. Die anderen auswertbaren Stationen wie Kinderheilkunde, Augenheilkunde, Klinik für Viszeral-, und Gefäßchirurgie, Neurologie und Innere Medizin III / IV, verzeichnen meist einen Rückgang der Einsendungen. (Abb. 2, Abb. 3, Abb. 3, Tab. 2).

Gesamtzahl der Patienten pro Jahr

Die Anzahl der Patienten stieg fast stetig vom Jahre 1997 mit 1148 auf 3421 im Jahre 2010. Im Jahre 1996 lag noch keine vollständige elektronische Erfassung vor. Auch das Statistische Bundesamt DESTATIS bestätigt diese steigenden Zahlen. Hier wurden in Deutschland im Jahr 1994 noch 15.358.986 Patienten registriert und 2012 bereits 19.082.321 (Bundesamt 1994 - 2012) (Abb. 4, Tab. 4). Jedoch ist zu beachten, dass laut Thüringer Landesamt für Statistik die Bevölkerungszahlen Thüringens seit 1996 kontinuierlich sinken (Statistik 2013).

Epidemiologische Daten

Das Alter der Patienten steigt in den untersuchten Zeiträumen immer weiter an. Zuerst lag 1996 der Medianwert des Alters der Patienten bei 46,3 Jahren und 2010 bei 66,8 Jahren (Abb. 5, Tab. 5). Die Patienten werden bei Erstvorstellung im Krankenhaus im Durchschnitt immer älter, aufgrund besserer Aufklärung über schlechten Lebenswandel, bewusster Ernährung und natürlich besser werdender Behandlungsmöglichkeiten, Medizintechnik und pharmazeutischen Präparaten. Auch in der Literatur sind ähnliche Entwicklungen zu verzeichnen. Das Statistische Bundesamt verzeichnet im Jahr 1994 noch 31.178 Patienten über 65 Jahre und im Jahr 2012 bereits 48.394 (Bundesamt 1994 - 2012, Behnke et al. 2013, Lehr 2013). Der Vergleich der beiden Zeiträume bestätigt in der vorgelegten Studie noch einmal diesen progredienten Verlauf mit Medianwerten im ersten Intervall von 57,8 Jahren und im zweiten Intervall von 66,4 Jahren (Abb. 6, Tab.6). In der Geschlechtsverteilung der vorgelegten Studie ließ sich generell feststellen, dass mehr männliche Patienten in den einzelnen Stationen mikrobiologisch untersucht wurden, als weibliche. Aus der Reihe fällt die Station Augenheilkunde, hier wurden mehr Frauen als Männer positiv getestet (65,2 % zu 34,8 %). Auch in der Geriatrie war ein leichter Frauenüberschuss zu verzeichnen (51,3 % zu 48,7 %). Männer wurden häufiger in der Herzchirurgie mit 84,2 % zu 15,8 % getestet. Dies liegt offenbar an der natürlichen Schutzfunktion der Frau durch ihre unterschiedlichen Hormone, wie z.B. Östrogen. Es wirkt wie ein Gefäßschutz. In der Literatur heißt es jedoch, dass Frauen mittlerweile die Männer, was koronare Herzkrankheiten betrifft, eingeholt hätten. Sie tragen teilweise eine Doppelbelastung mit Job und Familie, was eine deutlich höhere psychische Belastung generiert. Auch erhöhter Nikotinmissbrauch, sind der Grund für die steigende Zahl der Herzerkrankungen bei

Frauen (Büchner et al. 2005). In der MKG - Chirurgie (73,4 % zu 26,6 %) und Intensivtherapie (72,2 % zu 28,8 %) herrscht auch eine Überzahl an männlichen Blutuntersuchungen (Abb. 7, 8 und Tab. 7, 8).

Gesamtübersicht grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen an den positiven Blutkulturen

Insgesamt wurden n = 1.933.769 (77,2 %) grampositive Blutkulturen nachgewiesen. Die Gesamtanzahl der gramnegativen betrug n = 54.617 (21,7 %). Positiv getestete Blutkulturen mit Pilzen wurden zu n = 2.760 (1,1 %) nachgewiesen (Abb. 9).

Vergleich der Häufigkeit grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Pilzen in den positiven Blutkulturen der beiden untersuchten Zeiträume

In den letzten Jahrzehnten breiteten sich vorwiegend grampositive Erreger aus und verursachten Infektionen in den stationären Einrichtungen (Ruckdeschel et al. 1998, Apfalter 2003). In der vorgelegten Studie stieg jedoch der prozentuale Anteil von gramnegativen Bakterien, im Gegensatz zum ersten Zeitraum von 1996 – 2000, in den letzten Jahren 2006 - 2010 um 4,7 %. Dieser Zunahme liegt eine schnelle Verbreitung neuer Resistenzgene zu Grunde, die zwischen den gramnegativen Spezies ausgetauscht werden können. (Koch-Institut 2012). Die Zahl der grampositiven Erreger ist insgesamt um 5,1 % gesunken. Pilze stiegen leicht um 0,2 % an (Abb. 10, Abb. 11, Tab. 8).

Prozentualer Anteil verschiedener Keimarten in den Untersuchungszeiträumen

Hier ist am auffälligsten der Rückgang von *S. epidermidis* um 7,9 % zu verzeichnen. Die Zahlen der KNS nahmen ebenfalls um 1 % ab. Dieser Trend ist auch bei der interaktiven Datenbank der ARS des Robert – Koch – Instituts unter Resistenzübersicht belegt, hier lagen im Jahre 2008 bei KNS noch 11,4 % vor und sanken bis ins Jahr 2013 auf 9,5 % (ARS). Auf der anderen Seite stieg *E. coli* in der vorgelegten Studie um 4,6 %. Auch hier verzeichnet die ARS eine Zunahme.

Während im Jahre 2008 noch 15,2 % dokumentiert wurden, lagen im Jahr 2013 bereits 16,5 % vor (ARS). Er ist einer der häufigsten Verursacher von nosokomialen Infektionen (Holtmann und Bobkowski 2008a). Als häufigster Vertreter der Pilze nahm *Candida albicans* um 0,3 % zu. Dies ist sicherlich auf die immer häufiger immunsupprimierten Patienten zurückzuführen (Tab. 9). Die ARS verzeichnet jedoch von 2008 – 2013 einen Rückgang bei *Candida* von 6,1 % auf 5,2 % (ARS).

Gesamtübersicht der Antibiotika und Antimykotikaresistenzen ausgewählter Keimarten

Die Erreger entwickeln Ihre Resistenzen gegenüber den 4 großen Wirkmechanismen der Antibiotika folgendermaßen:

Interferenz mit DNA-, RNA - Replikation: Chinolone, Nitroimidazole, Rifampicin

Zellwandsynthese: β - Lactame, Glykopeptide

Hemmung der Proteinbiosynthese: Aminoglykoside, Tetracycline, Makrolide, Linkosamide, Oxazolidinone, Streptogramine

Interferenz mit der Tetrahydrofolsäure - Synthese: Sulfonamide, Trimethoprim

Diese Eigenschaften werden entweder durch Mutation, Weitergabe oder Aufnahme von resistenten Genen mittels mobiler genetischer Elemente wie: Plasmide, Transposons und Integrons. Das ursprüngliche Reservoir der Bausteine für die Resistenzen stammt von Bakterien der Bodenflora und Streptomyzeten, die selbst Antibiotika produzieren (Witte 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden mit den Zahlen der PEG (Paul – Ehrlich - Gesellschaft) verglichen. Deren Studienergebnisse resultieren aus gemeldeten Erregern von Einrichtungen in ganz Mitteleuropa. Die Blutuntersuchungen aus 2010 und des Teilprojekts H (Hospitalbereich) können mit Ergebnissen der Studien von 1998 - 2007 verglichen werden. Auch Zahlen des EARS – Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) und der Datenbank des ARS (Antibiotika – Resistenz - Surveillance), des Robert – Koch - Instituts Deutschland, werden zum Vergleich herangezogen.

Staphylococcus aureus

S. aureus gehört zu den häufigsten pathogenen Infektionserregern des Menschen. Übermäßiger Antibiotikagebrauch und unzureichende Hygienemaßnahmen sind verantwortlich für das Auftreten des Methicillin-, Oxacillin-, oder Multiresistenten *S. aureus* (MRSA / ORSA). Verantwortlich für diese Resistenz ist ein mobiles SCCmec - Genelement, das sogenannte *mecA* - Gen (Apfalter 2003). *S. aureus* löst allein in Deutschland jährlich ca. 20.000 Infektionen mit schwerster Verlaufsform aus. Etwa 80 % der Stämme bilden Penicillinase. Es können also nur noch penicillinasefeste Antibiotika wirken, wie: Methicillin, Oxacillin (Kern und Dettenkofer 2009). Die vorliegende Studie bestätigt, dass Penicillin nahezu unwirksam ist und *S. aureus* zu 73,2 % Resistenzen bildete (Abb. 12 und Tab. 10). Die MRSA - Rate betrug beachtliche 12,8 %. Während prinzipiell gegenüber Vancomycin, Linezolid, Synercid und Rifampicin keine Resistenzen vorlagen. Im Resistenzvergleich von *S. aureus* und Oxacillin, ist in den beiden Untersuchungszeiträumen zwischen 1996 – 2000 und 2006 – 2010 ein Anstieg von ORSA von 4,5 % auf 17,1 % dokumentiert. Dies bedeutet einen Anstieg um das 3,8 - fache (Abb. 24, Tab. 22). Diese Zunahme ist auch in der Studie von 1998 im Archiv der Paul – Ehrlich - Gesellschaft mit 15,2 % und in der Studie 2004 - 2007 von 17,5 % auf 20,3 % zu finden (Kresken und Hafner 1998). Der gesamte prozentuale Anteil von *S. aureus* der hier untersuchten Keimarten, betrug im ersten Zeitintervall 8,9 und im Zweiten 10,6 %. *S. aureus* trat also um das 1,2 - fache häufiger auf (Tab. 9). In der Datenbank ARS lagen die Resistenzen von *S. aureus* gegenüber Oxacillin 2008 bei 22,4 % und 2012 bei 16,5 %. Hier ist also ein Rückgang von ORSA zu verzeichnen (ARS). Die interaktive Datenbank des EARS - Net dokumentierte, unter Grafiken, in Deutschland, im Jahre 2000, 890 Fälle von MRSA und 2012 bereits 2558. Diese sind etwa um das 3 - fache gestiegen (EARS-Net 1998 - 2013). Hier gilt es die Daten auch nach dieser Studie zu vergleichen um eine endgültige Aussage über die weitere Tendenz des Auftretens von MRSA machen zu können.

Staphylococcus epidermidis und Koagulasenegative Staphylokokken

S. epidermidis ist für 70 – 80 % der Infektionen durch koagulasenegative Staphylokokken verantwortlich und besitzt fast identische Resistenzen wie die übrigen KNS. Deshalb wurden sie hier teilweise zusammengefasst und nur die Zahlen der KNS verglichen. Die oxacillinresistenten Stämme von *S. epidermidis* sind als MRSE bekannt. Diese können nicht mit β - Laktamen behandelt werden (Lode und Stahlmann 2004). In der vorliegenden Arbeit erweist sich Penicillin mit 82,1 % als nahezu unwirksam gegenüber KNS und *S. epidermidis*. Der oxacillinresistente Anteil beträgt insgesamt 59,2 %. Bei Vancomycin, Linezolid und Synercid konnten nahezu keine Resistenzen ermittelt werden (0,1 %, 0,3 %, 0,9 %) (Abb. 13, Abb. 14, Tab.11, Tab. 12). In der Datenbank der ARS wurden KNS im Jahre 2010 gegenüber Penicillin 83,5 %, Oxacillin 59 %, Vancomycin 0,1 % und Linezolid 0,2 % Resistenzen ermittelt (ARS). Auch die PEG verzeichnet im Jahre 2010 bei *S. epidermidis* gegenüber Oxacillin 76,6 %, Vancomycin 0 % und Linezolid 0 % (Paul-Ehrlich-Gesellschaft).

Bei *S. epidermidis* und Oxacillin im speziellen Vergleich der beiden untersuchten Zeiträume (Abb. 25, Abb. 26, Tab. 23, Tab. 24) ergibt die MRSE - Rate in den Jahren 1996 - 2000 46,1 % und 2006 - 2010 75,4 %. Das ist einem Anstieg um das 1,6 - fache gleichzusetzen. Die Zahlen der PEG kommen im Jahr 2001 auf 73 % und 2010 auf 76,7 % (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Auch die ARS verzeichnet bei KNS im Jahre 2008 noch 43,9 % und 2012 bereits 58,7 %. Das bedeutet die Resistenzen stiegen auch nach 2010 weiterhin an (ARS).

Enterococcus faecalis

E. faecalis zeigt häufig Resistenzen gegenüber Isoxazolympenicillinen (Oxacillin, Flucloxacillin), sowie Cephalosporinen. Auch Penicillin G in Standard - Dosierung zeigt keine ausreichende Wirkung. Sensibilität besteht meist gegenüber Aminopenicillinen, Piperacillin und Carbapenemen, wie z.B. Imipenem und Meropenem. Bei Penicillinunverträglichkeit kommt Vancomycin zum Einsatz. Vancomycin ist ein Glykopeptid - Antibiotika, das als Reserveantibiotika gilt. Es wirkt gezielt auf die Zellwandsynthese der Bakterien und wird bei multiresistenten Stämmen als quasi letzte Waffe eingesetzt (Schweickert et al. 2013, Treviño 2014). Die vorgelegte Arbeit bestätigt die hohe Wirksamkeit gegenüber Imipenem und

Linezolid anhand niedriger Resistenzraten von 3,1 %, 1,5 %. Wobei Gentamicin, Gentamicin High Level, Moxifloxacin, Trimethoprim / Sulfonamid und Levofloxacin hohe Resistenzen aufweisen (58,2 %, 56,4 %, 61,9 %, 70,4 %, 57,6 %) (Abb. 15, Tab. 13). Auch in der Datenbank des ARS weisen im Jahr 2010 Gentamicin High Level, Moxifloxacin und Levofloxacin Resistenzen auf (41,1 %, 39,7 % und 40,4 %) (ARS). Vancomycin entwickelte in dieser Studie in beiden Zeiträumen keine Resistenzen (Abb. 27, Tab. 25). In der Datenbank der PEG wurden im Studienjahr 2010 keine Resistenzen gegenüber Vancomycin dokumentiert (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Auch die Datenbank ARS des RKI verzeichnet 2010 nahezu keine Resistenzen bei *E. faecalis* und Vancomycin mit 0,5 % (ARS). Dies beweist die hohe Wirksamkeit dieses Wirkstoffs an 486 Blutkulturen des Klinikums der FSU - Jena (Abb. 15, Tab. 13).

Enterococcus faecium

Im Gegensatz zu *E. faecalis* entwickelte *E. faecium* eine hohe Resistenz gegenüber Ampicillin. Der Grund hierfür sind Veränderungen in den Penicillin – Bindungsproteinen. Sie bilden die Grundlage für den Wirkmechanismus der β – Laktam - Antibiotika. Carbapeneme und Fluorchinolone erreichen auch keine ausreichende Wirksamkeit mehr. Die Resistenz gegenüber Glykopeptiden hat sich ebenfalls ausgebreitet. Es existieren aufgrund dieser Entwicklungen wenig wirksame Antibiotika. In den erzielten Ergebnissen wird dies bestätigt. Hohe Resistenzen zwischen ca. 94 % - 72 % lagen bei Moxifloxacin, Imipenem, Trimethoprim / Sulfonamid, Levofloxacin und Gentamicin vor. Als einziges hochwirksames Mittel stellte sich Linezolid, mit 1,6 % Resistenzen, heraus. Der hochbrisante Stamm VRE entwickelte im gesamten Zeitraum eine beachtliche Resistenzrate von 12,8 % (Abb. 16, Tab. 14), (Lode und Stahlmann 2005). Die Datenbank ARS des RKI bestätigt diese Ergebnisse. Im Jahre 2010 wurden dort bei Moxifloxacin 88,4 %, Levofloxacin 87,5 %, Vancomycin 11,5 % und Linezolid 0,9 % Resistenzen dokumentiert (ARS). Bei den Zahlen der PEG von 2010 liegt bei Imipenem, Vancomycin und Linezolid die Resistenzrate bei 93,7 %, 12,6 % und 0 % (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Im Vergleich der beiden untersuchten Zeitabschnitte weist *E. faecium* in dieser vorgelegten Studie im ersten Zeitraum noch keine Resistenzen gegenüber Vancomycin auf, während im zweiten VRE bereits zu 15,6 % vorlag (Abb. 28, Tab. 26). Auch in der Datenbank der PEG, wurden im Studienjahr 2001 3,6 %

und 2010 12,6 % Resistenzen nachgewiesen. Dies entspricht einem Anstieg auf das 3,5 - fache (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Die EARS registrierte im Jahre 1999 in Deutschland 10 Fälle und im Jahr 2011 647 (EARS-Net 1998 - 2013). Die ARS zählte im Jahre 2008 11,6 % Resistenzen und 2012 16,3 % (ARS). Das Auftreten von VRE stellt eine Gefahr in der Therapie dar und die Tendenz seines Auftretens und seiner Resistenzrate ist steigend.

E. coli

Beim Resistenzvergleich von E. coli in den beiden Untersuchungszeiträumen soll das 3 – Generations - Cephalosporin Ceftazidim als Indikator für ESBL gelten. Extended Spectrum Beta - Lactamases bilden eine Breitband - Betalaktamase, um gegen ein weites Spektrum von β – Laktam - Antibiotika bestehen zu können (Holtmann und Bobkowski 2008a, Kumar et al. 2014). Ceftazidim wies im ersten Zeitraum noch keine Resistenzen auf. Im zweiten lagen jedoch bereits 13,7 % vor (Abb. 29, Tab. 27). Die Datenbank der Paul – Ehrlich - Gesellschaft, verzeichnet im Studienjahr 2001 mit 2,1 % Resistenzen und 2010 mit 11,3 % ebenfalls ähnliche Ergebnisse (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Die Zahlen der EARS lagen 1999 noch bei 166 und stiegen bis 2012 auf 4.186 (EARS-Net 1998 - 2013). Ähnlich fallen auch die Ergebnisse der ARS aus. Im Jahre 2008 wurden 8,1 % als resistent registriert und stiegen bis 2012 auf 11 % (ARS). Das β – Laktam - Antibiotika Amoxicillin ist in dieser vorgelegten Studie bereits zu 55,7 % wirkungslos (Abb. 17, Tab. 15). Das RKI konnte ähnliche Ergebnisse im Jahre 2010 dokumentieren. Amoxicillin weist hier eine Resistenzrate von 48,3 % auf. Die höchste Wirksamkeit liegt in der vorliegenden Arbeit gegenüber Imipenem und Meropenem mit 0,3 % und 0 % vor (Abb. 17, Tab. 15). Die Ergebnisse des RKI weisen auch 0 % Resistenzen auf. Diese können also als Mittel der Wahl bei ESBL betrachtet werden. Auch die übrigen hier untersuchten Präparate zeigen kongruente Ergebnisse mit denen des RKI (ARS).

Klebsiella sp.

Klebsiella sp. sind für 5 – 10 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich. Sie sind von Natur aus resistent gegen Penicillin G und Ampicillin. Ursache hierfür sind Betalaktamasen, sie sind in der Lage den Betalaktamring des Penicillins zu spalten und somit dessen Wirkung zu verhindern. Deshalb zeigt auch Amoxicillin in der vorgelegten Studie zu 99,6 % keine Wirksamkeit. Laut PEG sind Klebsiella sp.

gegenüber Fluorchinolonen zu 5 – 10 % resistent (Lode und Stahlmann 2006a). In den Ergebnissen dieser Arbeit wurden auch 10,2 % Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin ermittelt. Kritisch werden ESBL - bildende Stämme betrachtet, die auch Resistenzen bei Breitband - Cephalosporinen aufweisen. 19,7 % Resistenzen wurden laut PEG bei *Klebsiella pneumoniae* (7,3 %) und *Klebsiella oxytoca* (12,4 %) hierfür dokumentiert. An der FSU Jena wurden für *Klebsiella* sp. gegenüber Ceftazidim und Ceftriaxon 11,9 % und 11,0 % nachgewiesen. Im Vergleich der hier speziell untersuchten Zeiträume stieg die Resistenz von *Klebsiella* sp. gegenüber Ceftazidim von 3,7 % auf 15,7 % (Abb. 30, Tab. 28). Auch die Zahlen der PEG weisen eine Resistenz von *Klebsiella pneumoniae* und Ceftazidim, im Jahre 2001 von 10,1 % und 2010 zu 15,6 %, auf. Resistenzen von *Klebsiella oxytoca* wurden laut PEG zu 20 % bei Piperacillin in Kombination mit einem Betalaktamase - Hemmer dokumentiert (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Auch in den hier vorliegenden Ergebnissen ergab *Klebsiella* sp. bei der Anwendung von Piperacillin und Tazobactam eine Resistenz von 15,4 %. Für eine erfolgreiche Behandlung wird z.B. Ciprofloxacin oder Meropenem von der Zeitschrift für Chemotherapie empfohlen (Lode und Stahlmann 2006a). In Jena liegen allerdings für Ciprofloxacin 10,2 % Resistenzen vor, wobei Meropenem bei 0,4 % nahezu volle Wirksamkeit zeigte (Abb. 18, Tab. 16).

Enterobacter sp.

Diese Spezies ist von Natur aus resistent gegenüber vielen β – Laktam - Antibiotika, wegen ihrer Beständigkeit gegen β – Laktamase – Inhibitoren, wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam. Im Jahre 2004 waren laut PEG 30 % der Stämme gegenüber den Cephalosporinen der Gruppe 3: Ceftriaxon, Ceftazidim, sowie Penicillinen in Kombination mit β – Laktamase - Inhibitoren: Piperacillin / Sulbactam, resistent. Zu 96,3 % lag eine Resistenz gegenüber Amoxicillin / Clavulansäure vor (Lode und Stahlmann 2006b, Paul-Ehrlich-Gesellschaft). In der vorgelegten Studie lagen insgesamt 99 % Resistenzen bei Amoxicillin / Clavulansäure vor. Die Resistenzen lagen gegenüber Piperacillin / Tazobactam bei 36 %, Ceftriaxon bei 33,7 % und Ceftazidim bei 36,2 % (Abb. 19, Tab. 17). Als Therapie empfiehlt die Zeitschrift für Chemotherapie Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin und Carbapeneme, wie Meropenem und Imipenem. Dies belegt auch diese Studie, wobei Imipenem mit

2,1 % und Meropenem 0,5 % und Ciprofloxacin 3,8 % hohe Wirksamkeit zeigen (Abb. 19, Tab. 17).

Proteus – Providencia - Gruppe

Die wichtigsten Vertreter der Proteus - Gruppe sind *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*, welcher häufig für nosokomiale Infektionen verantwortlich ist. Nahe Verwandte wie *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* und *Providencia stuartii* wurden hier zusammengefasst. Sie gehören der Familie der Enterobacteriaceae an. *Proteus vulgaris* ist von Natur aus resistent gegenüber vielen β – Laktam – Antibiotika, aufgrund seiner Fähigkeit Betalaktamase zu bilden. Ein Teil ist auch gegen Cephalosporine der Gruppe 3 resistent. *Proteus mirabilis* ist laut PEG zu 26 % gegenüber Ampicillin und zu 7 – 8 % gegen Fluorchinolone resistent. (Lode und Stahlmann 2006c, Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Diese Aussagen decken sich auch mit der hier vorliegenden Studie. Amoxicillin weist die geringste Wirksamkeit mit 52,2 % Resistenzen auf. Während z.B. Ciprofloxacin eine hohe Wirksamkeit mit nur 4 % Resistenzen aufweist (Abb. 20 , Tab. 18).

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist ebenfalls einer der häufigsten Erreger von nosokomialen Infektionen. Nach Angaben des KISS werden in Deutschland ca. 10 % der Krankenhausinfektionen durch *P. aeruginosa* ausgelöst. Nach Untersuchungen der EPIC – Studie ist *P. aeruginosa* für 28 % der Infektionen in der Intensivtherapie verantwortlich (Spencer 1996). Eine Sepsis durch diesen Erreger geht mit einer hohen Mortalität einher. Der Erreger ist gegen zahlreiche Antibiotika resistent. Ausreichend wirksam sind: Piperacillin, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin und Tobramycin. (Lode und Stahlmann 2008a). Die Struktur der äußeren Membran und verschiedene Efflux - Pumpen sind für die natürliche Antibiotikaresistenz verantwortlich. In der PEG - Resistenzstudie GERMAP 2012 wurden 2010 im Vergleich zu der vorliegenden Studie ähnliche Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin von 20,4 % zu 15,1 %, Gentamicin 8,4 % zu 15,7 %, Imipenem 16,2 % zu 20,2 %, Piperacillin/Tazobactam 19,1 % zu 17,8 %, Ceftazidim 15,5 % zu 13,8 % und Tobramycin 6,5 % zu 13,2 % dokumentiert (Abb. 21, Tab. 19), (BVL et al. 2012). Gegenüber Meropenem wurde 1998 mit 2 % und 2010 mit 9,3 % Resistenzen registriert (Paul-Ehrlich-Gesellschaft). Dies deckt sich

nicht mit den Resultaten der vorgelegten Arbeit, hier lagen im ersten Zeitintervall 27,7 % und im zweiten 5,8 % vor. Es wurde also ein Rückgang verzeichnet. (Abb. 31, Tab. 29). Wahrscheinlich wurde weniger Meropenem im Raum Jena eingesetzt und deshalb wurden hier auch weniger Resistenzen bei *P. aeruginosa* verzeichnet.

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii gehört zur Familie der Neisseriaceae und ist von Natur aus mit vielen Resistenzmechanismen ausgestattet. Fast immer werden ein oder mehrere β - Laktamasen gebildet und er ist oft multiresistent. Die ARS verzeichnet im Jahr 2010 die höchste Resistenz gegenüber Ampicillin in Kombination mit Sulbactam von 48,5 %. In der hier vorgelegten Studie wurde Amoxicillin ohne β – Laktam Inhibitor eingesetzt, deshalb erreichte hier die Resistenz einen Wert von 88,5 %. Sulbactam erwies sich als wirksames Mittel. Es besitzt intrinsische Aktivität gegenüber dem Erreger. Bei Fluorchinolonen wie Ciprofloxacin erreichte der Keim in der ARS Datenbank eine Resistenz von 21,3 % und in der hier vorliegenden Arbeit 13 %. Als Mittel der Wahl empfiehlt die Zeitschrift für Chemotherapie Carbapeneme wie Imipenem und Meropenem. Gegenüber Imipenem und Meropenem lagen bei ARS Resistenzen von 8 % und 8,9 % vor. In dieser hier vorgelegten Vergleichsstudie lediglich 3,8 % und 1,9 % (ARS , Lode und Stahlmann 2008b), (Abb.22, Tab.20).

Candida albicans

In der Resistenzstudie der Paul – Ehrlich - Gesellschaft von 2010 lagen bei *Candida albicans* gegenüber dem Antimykotikum Amphotericin B zu 0,2 % Resistenzen vor. Entgegen wies Fluconazol zu 0,3 % Resistenzen auf (Kreksen et al. 2010). In den hier vorgelegten Ergebnissen wies *Candida albicans* gegenüber Amphotericin B eine Resistenzrate von 0,5 % und gegenüber Fluconazol 4,8 % auf (Abb. 23, Tab. 21). Die Infektionen mit *Candida* Arten nahmen in den letzten Jahrzehnten stetig zu, der Grund hierfür ist der Wandel des Patientenguts zu entweder sehr jungen, oder immer älter werdenden Patienten. Diese sind für Pilzinfektionen anfälliger auf Grund von Multimorbiditäten und Immundefiziten (Ruckdeschel et al. 1998, Sachisthal et al. 1999).

7 Schlussfolgerungen

Aufgrund des stark wachsenden Anteils der immer älter werdenden und immunsupprimierten Patienten, wird die Zahl der bakteriellen Infektionen zukünftig noch ansteigen. Dies hat sicherlich auch einen zunehmenden Antibiotikagebrauch zur Folge. Durch den erhöhten Selektionsdruck auf die entsprechenden Erreger, werden sie nicht nur schneller resistent, sondern sie verbreiten sich auch rascher. Die bereits resistenten Keime stellen „Genominseln“ zur Verfügung, die sich sogar artenübergreifend andere Bakterienarten, mittels lateralen Gentransfers, zu Nutze machen und sich einfach das neue benötigte Resistenzgen „aus dem Pool fischen“. Essentiell sind daher Einhaltung von QM und Hygienemaßnahmen zur Vermeidung der Erregerübertragung von Patient zu Patient, sowie der sorgfältige Umgang mit den noch verfügbaren Antibiotika. Es werden unbedingt neue Strategien, was die Behandlung der sogenannten Problemkeime, wie die hier untersuchten MRSA / ORSA, MRSE und VRE betrifft, benötigt. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung dieser multiresistenten Erreger ist dringend erforderlich, da die bisherigen Antibiotika irgendwann ihre Wirkung verlieren werden. Genauso sind weitere globale engmaschige Kontrollen durch die großen Surveillance Systeme anzustreben. Es sind weitere Studien dieser Art erforderlich, um die Resistenzentwicklung weiterhin zu dokumentieren.

8 Literaturverzeichnis

Apfalter P. 2003. MRSA/MRSE - VISA/GISA/VRSA - PRP - VRE: Aktuelle gram-positive Problemkeime und ihre Resistenzmechanismen, Prävalenz und klinische Konsequenz. Wiener medizinische Wochenschrift WMW, 7/8:144-147.

ARS R-K-I ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance
<https://ars.rki.de/CommonReports/Resistenzuebersicht.aspx>.

Becker K. 2013. Therapie-Handbuch Infektionskrankheiten (Sonderedition). Elsevier, Urban & Fischer, 444-451.

Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. 2013. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Dtsch Arztebl Int, 110 (38):627-633.

Büchner B, Kleiber C, Stanske B, Herrmann-Lingen C. 2005. Stress und Herzkrankheit bei Frauen. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen, 30 (5):416-428.

Bundesamt d-S Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - Fachserie 12 Reihe 6.2.1 - 2012
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621127004.pdf?__blob=publicationFile.

BVL BfVuL, PEG P-E-GfCeV, Freiburg I. 2012. GERMAP 2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch.

Cypionka R. 2010. Mikroflora des Menschen, Resistenz und Immunität. Grundlagen der Mikrobiologie:297.

David MZ, Daum RS. 2010. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev, 23 (3):616-687.

EARS-Net ECfDPaC Antimicrobiological consumption interactive Database: ESAC-Net
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/graph_reports.aspx.

Elsner H-A, Sobottka I, Mack D, Claussen M, Laufs R, Wirth R. 2000. Virulence Factors of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium Blood Culture Isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis:pp. 39–42.

Fuchs G. 2007. Die Mikroorganismen – eine kurze Einführung. Allgemeine Mikrobiologie. Thieme, 14.

Hahn H. 1991. Staphylokokken. In: Hahn H, Falke D, Klein P, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. Springer Berlin Heidelberg, 249-260.

Hahn H, Kaufmann S, Schulz T, Suerbaum S. 2008. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, 28-33.

Helmuth R, Schroeter A, Protz D. 1997. Resistenzen durch die Anwendung von Tierarzneimitteln und Futterzusatzstoffen. Bundesgesundheitsblatt, 40 (11):428-431.

Hof H, Dörries R. 2009. Spezielle Bakteriologie. Duale Reihe, Medizinische Mikrobiologie. Thieme, 330.

Holtmann M, Bobkowski M. 2008a. Spezielle Bakteriologie. Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene. Urban & Fischer, 44-45.

Holtmann M, Bobkowski M. 2008b. Spezielle Mykologie. Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene. Urban & Fischer, 86-87.

Jones RN. 1996. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. Am J Med, 100 (6A):3S-12S.

Kern WV, Dettenkofer M. 2009. Nosocomial infections: MRSA und CDAD as a challenge. Internist (Berl), 50 (6):691-703; quiz 704-695.

Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. 2012. Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 55 (11-12):1387-1400.

Koch-Institut R. 2012. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 55 (10):1311-1354.

Kreksen, Groll, al. e. 2010. PEG-Resistenzstudie Abschlussbericht - Teilprojekt C.

Kresken, Hafner Bericht über die Ergebnisse der Studie der Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1998 <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.

Kumar D, Singh AK, Ali MR, Chander Y. 2014. Antimicrobial Susceptibility Profile of Extended Spectrum beta-Lactamase (ESBL) Producing Escherichia coli from Various Clinical Samples. Infect Dis (Auckl), 7:1-8.

Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W. 2012. Current data and trends on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 55 (11-12):1377-1386.

Lehr U 2007. Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung: Alterung der Bevölkerung http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/handbuch_texte/pdf_Lehr_Alterung_aktualisiert_2013.pdf.

Lode H, Stahlmann R. 2004. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Staphylococcus epidermidis. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT2/04:11.

Lode H, Stahlmann R. 2005. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Enterococcus faecium. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT4/05:27.

Lode H, Stahlmann R. 2006a. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Klebsiella Spezies. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT2/06:13-14.

Lode H, Stahlmann R. 2006b. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Enterobacter sp. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT3/06:23.

Lode H, Stahlmann R. 2006c. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Proteus Spezies. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT4/06:33.

Lode H, Stahlmann R. 2008a. Wichtige Erreger für Klinik und Praxis - Pseudomonas aeruginosa. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT3/08:23.

Lode H, Stahlmann R. 2008b. Wichtige Erreger in Klinik und Praxis - Acinetobacter baumannii. Zeitschrift für Chemotherapie ZCT5/08:43.

Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. 2012. Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 55 (11-12):1370-1376.

Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz. <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>

Ruckdeschel G, Grabein B, Haas A. 1998. Erregerwandel bei nosokomialen Infektionen. Chemotherapie Journal:7-15.

Rüden H, Wendt C, Edmond M. 1998. Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. Dtsch Arztebl International, 95 (25):1604-.

Sachisthal A, Wolter D, Sammann A. 1999. Strategien gegen ORSA und andere multiresistente Erreger nosokomialer Infektionen. Trauma und Berufskrankheit, 1 (4):437-442.

Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T. 2013. Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG". Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 56 (7):903-912.

Siegmund-Schultze N. 2010. Acinetobacter baumannii: Bei diesem Keim in der Klinik ist Feuer unterm Dach. Ärzte Zeitung.

Spencer RC. 1996. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 15 (4):281-285.

Statistik - Thüringer Landesamt für Statistik. 2013. Bevölkerungsstand und -struktur
<http://www.tls.thueringen.de/datenbank/TabAnzeige.asp?tabelle=zr000101%7C%7C>

Treviño J. 2014. New Insights into Glycopeptide Antibiotic Binding to Cell Wall Precursors using SPR and NMR spectroscopy. *Chemistry : a European journal*.

Wagenlehner F. 2009. Resistenzen gegen Antibiotika - Sorgsam auswählen, gezielt einsetzen. *URO-NEWS*:30-35.

Wennergren G, Lagercrantz H. 2007. "One sometimes finds what one is not looking for" (Sir Alexander Fleming): the most important medical discovery of the 20th century. *Acta Paediatr*, 96 (1):141-144.

Witte W. 2007. Verbreitung multiresistenter Erreger. *Trauma und Berufskrankheit*, 10 (S1):125-132.

9 Danksagung

Zuerst möchte ich meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister für die Überlassung des Themas danken, ohne Ihre überaus freundliche Betreuung, wäre diese umfangreiche Dissertation nicht zustande gekommen.

Von ganzem Herzen danke ich, post mortem, meiner lieben Großmutter, Olga Hagel, für die Unterstützung und Engelsgeduld in sämtlichen Belangen, die sie mir stets, ohne ein böses Wort zu verlieren, entgegenbrachte. Sie war ein so herzensguter, verständnis-, und gleichzeitig humorvoller Mensch, der seinesgleichen sucht. Bedauernswert, dass sie meinen Abschluss nicht mehr miterlebt hat. Doch ich bin mir sicher, sie hat mir, das ein oder andere Mal, beigestanden.

Ebenso möchte ich meinem geschätzten Vater, Dr. med. Horst Hagel, Dank sagen. Er hat immer, ohne etwas in Frage zu stellen, zu mir gestanden und somit diesen zweiten Bildungsweg ermöglicht. Sein freundliches und stets positives Wesen hat mich in schwierigen Phasen immer bestärkt und aufgemuntert. Auch seine jahrelange Erfahrung als Facharzt der Inneren Medizin und Sportmedizin war bei fachlichem Unverständnis sehr hilfreich. Ohne ihn hätte ich mein Abitur und das Studium nicht mehr bestritten. Danke, dass Du nie an mir und meinen Fähigkeiten gezweifelt hast.

Vielen herzlichen Dank natürlich auch an meine Mutter für ihre moralische Unterstützung.

10 Lebenslauf

I. Persönliche Daten

Name : Hagel
Vornamen : Thomas Jürgen Florian
Geburtsdatum : 07.10.1977
Konfession : r.k.
Eltern : Dr. med. Horst Hagel, Internist
Gertrud Hagel, geb. Eiber, Lehrerin
Geschwister : Dr. med. Wolf - Christian Hagel, Urologe
Kathrin Hagel, Pharmareferentin, PTA

II. Schulische Daten

09/1984 - 08/1988 : Grundschule Unterreichenbach
09/1988 - 08/1991 : Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen
09/1991 - 08/1995 : Wolfram Eschenbach Gymnasium Schwabach
09/1995 - 08/1996 : Labenwolf Gymnasium Nürnberg
09/2003 - 06/2006 : Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am
Hermann Kesten Kolleg Nürnberg

III. Ausbildung

09/1998 - 07/2001 : Ausbildung zum Mediengestalter in Bild und Ton,
bei der Triangel – Filmproduktion / Taff - Medienagentur in Nürnberg

IV. Studium

01/2007 – 12/2012 : Zahnmedizin an der Friedrich -Schiller - Universität Jena

V. Berufliche Laufbahn

08/2001 - 08/2002 : Selbständig als Mediengestalter in Bild und Ton
02/2013 - 11/2014 : Assistenz Zahnarzt in Deutschland
12/2014 - heute : Zahnarzt im ZZR Zahnarzt Zentrum Rheineck in der Schweiz

VI. Sonstige Daten / Praktika

04/1997 - 04/1998 : Zivildienst
09/2002 - 08/2003 : Praktikum bei Dr. med. Horst Hagel, Dr. med. Boxdorfer
09/2006 - 10/2006 : Praktikum bei Dr. med. dent. Niklas, Dr. med. dent. Götz

Thomas Jürgen Florian Hagel

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ermatingen (CH), den 22.12.2014

Thomas Jürgen Florian Hagel